

# **Epilepsie im höheren Lebensalter**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

vorgelegt von

JULIA HERDER

aus Köln

2006

Angefertigt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

1. Gutachter:

Prof. Dr. Christian E. Elger

2. Gutachter:

Prof. Dr. Thomas E. Schläpfer

Tag der mündlichen Prüfung:

08.08.2006

Aus der Universitätsklinik für Epileptologie der Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. Christian Erich Elger

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn [http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert

Druck: ACS Copy Service, Bonn

## Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1 Epilepsie allgemein	5
1.2 Epilepsie im Alter	6
1.3 Fragestellung	8
<b>2 Methodik</b>	<b>9</b>
2.1 Auswahlkriterien der Patienten	9
2.2 Datenakquisition	9
2.3 Beschreibung des Patientengutes	11
2.4 Datenqualität	11
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>12</b>
3.1 Allgemein	12
3.1.1 Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung	13
3.1.2 Todesfälle und Altersmaxima	13
3.1.3 Wohnort der Patienten	14
3.1.4 Art der Behandlung im Zentrum	14
3.1.5 Anteil an Patienten, die ausschließlich in Bonn behandelt wurden	15
3.2 Spezielle Daten	16
3.2.1 Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung	16
3.2.2 Familiäre Belastung	18
3.2.3 Grund der letzten Behandlung	19
3.2.4 Syndrombetrachtung	21
3.2.5 Provokationsfaktoren bei Anfallsereignissen	30
3.2.6 Tageszeitliche Abhängigkeit von Anfallsereignissen	31
3.2.7 Medikamentöse Behandlung	32
3.2.8 Operierte Patienten	41
3.2.9 Begleitmedikation und -erkrankungen	42
3.2.10 Status epilepticus	45
<b>4 Diskussion</b>	<b>46</b>
4.1 Besonderheiten des Kollektivs	46
4.2 Allgemein	46
4.3 Die Therapie: Form und Medikamente / Anfallsfreiheit	51
4.4 Begleiterkrankungen und Komedikation	59
4.5 Nebenwirkungen	63
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>66</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	<b>68</b>
<b>7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	<b>77</b>
7.1 Abbildungen	77
7.2 Tabellen	77
<b>8 Danksagung</b>	<b>79</b>
<b>9 Lebenslauf</b>	<b>80</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AED	antiepileptic drug
BBC	Barbexaclon
Beu	Beurontin
CBZ	Carbamazepin
CLB	Clobazam
CZP	Clonazepam
ESM	Ethosuximid
GBP	Gabapentin
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigin
LZP	Lorazepam
nb	nicht bekannt
NW	Nebenwirkungen
OP	Operation
OXC	Oxcarbazepin
PB	Phenobarbital
PHT	Phenytoin
PRM	Primidon
TGB	Tiagabin
TPM	Topiramat
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
V.a.	Verdacht auf
VGB	Vigabatrin
VPA	Valproat
ZNS	Zonisamid

# 1 Einleitung

## 1.1 Epilepsie allgemein

Ein epileptischer Anfall ist eine vorübergehende Störung der Hirnfunktion aufgrund paroxysmaler exzessiver Entladungen der Neuronen. Ein einzelner auftretender Anfall ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einer Epilepsie.

Epilepsien sind abzugrenzen von epileptischen Gelegenheitsanfällen, die nach Provokation wie Schlafentzug, Alkoholentzug oder Fieber, bei akuten Erkrankungen des Gehirns oder bei Allgemeinerkrankungen auftreten, den sogenannten provozierten Anfällen.

Epilepsie wird nach den Richtlinien der Internationalen Liga gegen Epilepsie von 1993 als das Auftreten von mindestens zwei unprovokierten epileptischen Anfällen definiert.

Nichtepileptische Anfallsyndrome wie z.B. Synkopen, Parasomnien und psychogene Anfälle stellen Differentialdiagnosen zu einer Epilepsie dar.

Eine Epilepsie wird dann als aktiv bezeichnet, wenn in den letzten fünf Jahren mindestens ein epileptischer Anfall aufgetreten ist. Von Epilepsie in Remission wird dann gesprochen, wenn in den letzten 5 Jahren kein epileptisches Ereignis mehr stattgefunden hat.

Teilt man epileptische Anfälle nach ihrer Ätiologie ein, unterscheidet man zwischen einer *symptomatischen* Epilepsie, bei der dem Anfallsgeschehen eine pathologische Läsion wie z. B. ein Tumor zugrunde liegt, einer *idiopathischen* Epilepsie, bei der man von einer allgemeinen Übererregbarkeit aller Neurone und eventuell von einer genetischen Komponente ausgeht, und einer *kryptogenen* Epilepsie. Hier wird meist eine symptomatische Genese vermutet, welche jedoch mit den aktuell zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten nicht nachgewiesen werden kann (Mumenthaler und Mattle, 2002).

Wird die Diagnose einer Epilepsie gestellt, werden die meisten Patienten entsprechend des Epilepsiesyndroms medikamentös behandelt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass etwa 60% der bisher unbehandelten Patienten mit Epilepsie mit Hilfe der ersten oder zweiten Monotherapie anfallsfrei wurden. Bei bis zu 40% der Patienten gelingt dies nicht, und sie gelten von Anfang an als schwer zu behandeln (Brodie und Kwan, 2002). 20% aller zu behandelnden Patienten zeigen sich pharmakotherapieresistent (Fröscher et al., 2004).

Durch den Einsatz neuerer Antikonvulsiva konnte unabhängig von der Substanz bei bestenfalls 10% der auf Standardtherapie nicht ansprechenden Patienten eine Anfallsfreiheit erzielt werden. Allerdings konnte bei bis zu 60% der Patienten mit fokalen Anfällen eine 50%ige Anfallsreduktion erreicht werden (Fröscher et al., 2001).

Von diesen Untersuchungsergebnissen sollte auch die Behandlung älterer Patienten mit Epilepsie beeinflusst werden.

Hier bleibt zu bedenken, dass die klassischen Antikonvulsiva über teils bekannte Wirkmechanismen verfügen und die Nebenwirkungsspektren wohl bekannt sind.

Dagegen geht man davon aus, dass die Medikamente neuerer Generation einen Vorteil bezüglich ihrer Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen und ein geringeres Auftreten von Nebenwirkungen haben. Langzeituntersuchungen liegen noch nicht für alle dieser Antikonvulsiva vor. Zusätzlich spielt der Kostenaspekt eine Rolle, da der Einsatz moderner Medikamente teurer ist als die Behandlung mit den klassischen Wirkstoffen.

## **1.2 Epilepsie im Alter**

Bei der Beschreibung der Epilepsie im Alter werden verschiedene Formen unterschieden. So bezeichnet man eine Erkrankung, welche den Patienten im hohen Alter begleitet, als „Epilepsie im höheren Lebensalter“, während der Terminus „Altersepilepsie“ eine Form der Erkrankung beschreibt, welche erst im fortgeschrittenen Alter neu auftritt.

Während die Inzidenz allgemein mit 46 pro 100.000 angegeben wird (MacDonald et al., 2000), ist die Inzidenz der Epilepsien jenseits des 65. Lebensjahrs mit 140 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner deutlich höher.

Epilepsien zählen weltweit zu den dritthäufigsten neurologischen Erkrankungen.

Die Prävalenz von Epilepsie innerhalb des Kollektivs der Personen von 65 Jahren und älter wird mit annähernd 1,5% angenommen (Leppik, 2001). Dass die Älteren den am schnellsten wachsenden Anteil unserer Population darstellen und dass das Auftreten von Epilepsie in dieser Altersgruppe häufiger ist als in jeder anderen, unterstreicht die Bedeutung dieser Patientengruppe (Leppik und Birnbaum, 2002).

So gibt es Angaben, nach denen sich der Anteil der Menschen über sechzig von 1998 bis 2050 um 10 Millionen auf 28 Millionen vergrößern wird. Letzteres bedeutet eine Anzahl von 150.000 bis 200.000 Betroffenen alleine in Deutschland. Die größte Gruppe innerhalb dieses wachsenden Teils der Bevölkerung sind dabei die über Achtzigjährigen, deren Zahl laut

Prognose um drei Millionen Menschen zunehmen wird (Bundeszentrale für politische Bildung, 2003).

Die wichtigsten Anfallstypen bei älteren Epilepsiepatienten sind symptomatische Epilepsien mit komplex-partiellen, einfach-partiellen und sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Rowan, 2002).

Die Untersuchungen bezüglich der Ursachen für symptomatische Epilepsie variieren in der Literatur. So gibt Sung eine Häufigkeit von 39% bei zerebralen Gefäßprozessen und 10% für metabolisch-toxische Störungen an. Beide Anteile sind bei Loiseau größer, wobei hier nur bei einem vergleichsweise kleinen Anteil (3%) der Patienten von einer traumatischen Ursache ausgegangen wird. Bei Sung und Chu ist dieser Anteil siebenmal so groß. Als weitere wichtige Ursachen symptomatischer Epilepsie gelten Tumoren, Demenzerkrankungen und ZNS-Infektionen. (Sung und Chu 1990; Loiseau et al., 1990). In einer neueren Studie von Peinemann machen die vaskulären Erkrankungen beinahe die Hälfte der ursächlichen Erkrankungen aus, wobei bei etwa einem Drittel der Patienten die Ätiologie unklar ist oder andere Grunderkrankungen vorliegen (Peinemann, 1998).

Die Beurteilung und der Umgang mit den Patienten umfassten die Bestimmung des Anfallstyps, die Risikoeinschätzung eines Wiederauftretens von Anfällen und die Überlegung, ob eine antikonvulsive Therapie begonnen werden sollte (Rowan, 2002).

Die medikamentöse Behandlung älterer Patienten mit Epilepsie stellt eine besondere Herausforderung dar, weil die antikonvulsive Therapie mit besonderer Rücksicht auf verschiedene Faktoren erfolgen muss. Zum einen treten im Alter Veränderungen auf, welche die Verstoffwechselung und Eliminierung der Antikonvulsiva beeinflussen, wie z.B. eine Beeinträchtigung der renalen Clearance und der Leberfunktion, eine durch einen veränderten Magen-pH-Wert beeinflusste Medikamentenabsorption oder eine Abnahme der Proteinbindung (Willmore, 1995). Zum anderen leiden ältere Patienten vermehrt an Begleiterkrankungen und nehmen häufig multiple Medikationen ein. Hierdurch bedingt ergeben sich bidirektionale Medikamenteninteraktionen sowie durch die Begleiterkrankungen bedingte Einflüsse auf die Antikonvulsiva, z.B. Antikonvulsiva-Akkumulation bei Niereninsuffizienz.

Ältere Patienten erleiden daher vermehrt unerwünschte Nebenwirkungen, die bereits schon bei niedrigerer Dosierung auftreten. Bei ihnen besteht generell eine erhöhte Gefahr von Intoxikationen und das Risiko eines Wirkungsverlusts durch Medikamentenwechselwirkungen (Ramsay et al., 2004).

Oft führt die Angst der Betroffenen vor Neben- oder Wechselwirkungen, die während der Behandlung mit Antikonvulsiva auftreten können, zu einer schlechten Compliance bei der medikamentösen Behandlung ihrer Erkrankung.

Sich verringernde intellektuelle und motorische Fähigkeiten können die regelmäßige Tabletteneinnahme ebenfalls einschränken.

Diese Überlegungen, ebenso wie eine Betrachtung der allgemeinen Gesundheit und die Lebensumstände der älteren Patienten, sollten bei der Behandlung der Epilepsie beachtet werden (Willmore, 1995). Der wichtigste Punkt betrifft jedoch die Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, da insbesondere hier Unterschiede zwischen den alten und neueren Antikonvulsiva liegen.

Es bleibt weiterhin zu hypothetisieren, dass ein Teil der Epilepsiepatienten im Alter nicht als solche erkannt werden und Neuerungen in der Therapie häufig ungenutzt bleiben, da davon ausgegangen werden kann, dass viele Patienten nicht vom Facharzt, sondern von ihrem Hausarzt behandelt werden.

Die Prognose der Altersepilepsie ist gut. Nach Einleitung einer antikonvulsiven Therapie waren nach einem Jahr 84% der Patienten anfallsfrei, wobei der Anteil der klassischen Antikonvulsiva an der Monotherapie 64% ausmachte (Brodie, 2003).

### **1.3 Fragestellung**

Bezüglich der Behandlung älterer Patienten stellten wir nun am Patientenkollektiv des epileptologischen Zentrums der Universitätskliniken der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn eine umfassende Übersicht über allgemeine und spezifische Daten zu den Patienten im Alter von 65 Jahren und älter zusammen. Hauptziel dieser Arbeit ist es, sowohl die Therapieregimen Monotherapie versus Polytherapie als auch moderne versus klassische Antikonvulsiva hinsichtlich des Einsatzes und des Therapieerfolges bei diesem Patientenkollektiv zu vergleichen.



## **2 Methodik**

Um die in der Einleitung aufgeworfene Fragestellung zu erörtern, haben wir uns folgender Methoden bedient:

### **2.1 Auswahlkriterien der Patienten**

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, durchgeführt an Patienten des epileptologischen Zentrums der Universitätskliniken Bonn.

Mit Hilfe einer elektronischen Datenbank, welche alle Patienten seit 1991 umfasst, die im epileptologischen Zentrum der Universitätskliniken der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn sowohl ambulant als auch stationär vorstellig werden, wurden diejenigen herausgesucht, welche folgende Bedingungen erfüllten:

- Vollendung des 65. Lebensjahres zum Zeitpunkt der Untersuchung während des Zeitraums 2001-2003
- Wenigstens einmalige stationäre oder ambulante Behandlung während des Zeitraums 2001-2003.

### **2.2 Datenakquisition**

Die Akquisition der die einzelnen Patienten betreffenden Daten erfolgte elektronisch anhand der im epileptologischen Zentrum gebräuchlichen Datenbanken OSEPA, brief off, such pat und neurofile, welche Patientendaten seit 1991 enthalten. Des weiteren standen elektronische Unterlagen der radiologischen Abteilung sowie der Verwaltung der Universitätskliniken Bonn zur Verfügung.

Zur Vervollständigung der Patientendaten dienten die Archive der Klinik der Epileptologie und der Neurologie der Universitätskliniken Bonn, welche die Dateien der vergangenen dreißig Jahre enthalten.

Zusätzlich wurden diejenigen Patienten innerhalb des Kollektivs, die laut fachärztlicher Diagnose an Epilepsie litten, einmalig telefonisch interviewt.

Es wurden zu folgenden Unterpunkten Parameter erhoben, soweit deren Bestimmung möglich war:

Allgemeine Informationen:

Alter zum Untersuchungszeitpunkt

Geburtsdatum

Vorheriger Beruf

Schulbildung

Stationäre/ambulante Behandlung

Grund der letzten Behandlung

Dauer der Behandlung im Zentrum

Epilepsiespezifische Daten bezüglich der Krankengeschichte:

Erstmanifestation der Erkrankung

Familiäre Vorbelastung ja/nein/welche

Syndrom

Medikamentöse Behandlung Mono-/Polytherapie ja/nein/welche

Antikonvulsive Vorbehandlung ja/nein/welche

Nebenwirkungen ja/nein/welche

Provokationsfaktoren ja/nein/welche

Tageszeitliche Abhängigkeit ja/nein/welche

Anfallsfreiheit ja/nein

Anfallsfrequenz Ereignisse/Monat

Symptomatische Vorerkrankungen ja/nein/welche

Allgemeine anamnestische Angaben:

Begleitmedikation ja/nein

Begleiterkrankungen ja/nein/welche

Angaben zu einer epilepsiechirurgischen Maßnahme:

Zeitpunkt

Besserung des Krankheitsbildes ja/nein

Anfallsfrequenz Ereignisse/Monat

Angaben zur geistigen Verfassung der Patienten:

Depressionen ja/nein

Kognitive Einschränkungen ja/nein

**2.3 Beschreibung des Patientengutes**

Das Patientengut umfasste insgesamt 198 Personen, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung o.g. Auswahlkriterien erfüllten. Von diesen wurde bei 5 lediglich eine Antikonvulsiva-Blutkonzentrationsbestimmung durchgeführt, so dass im speziellen Teil der Untersuchung die Daten von 193 Patienten ausgewertet wurden.

**2.4 Datenqualität**

Die verwendeten Daten stammen aus den Arztbriefen der behandelnden Ärzte des epileptologischen Zentrums der Universitätsklinik Bonn und aus den o.g. telefonischen Interviews mit den Patienten.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Allgemein

Gegenstand der Untersuchung waren die retrospektiv erarbeiteten und telefonisch akquirierten Daten von 198 Patienten, welche zum Untersuchungszeitpunkt das 65. Lebensjahr vollendet hatten.

Im Folgenden sind diejenigen Punkte beleuchtet, welche vorrangig die organisatorischen Eckdaten der Untersuchung betreffen.

<b>Merkmal</b>	<b>Männlich</b>	<b>Weiblich</b>	<b>gesamt</b>
<b>Anzahl der Patienten</b>	94 (47%)	104 (53%)	198

Tabelle 1: Geschlechtliche Verteilung der Patienten. (n=198)

<b>Art der Behandlung</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Anteil in Prozent (%)</b>
<b>Nur stationäre Behandlung</b>	19	10
<b>Nur ambulante Behandlung</b>	115	58
<b>Ambulante und stationäre Behandlung</b>	59	30
<b>Nur Blutserumbestimmung</b>	5	2

Tabelle 2: Art der Behandlung. (n=198)

Im Folgenden sind die fünf oben aufgeführten Patienten, bei denen lediglich eine Antikonvulsiva-Blutkonzentrationsbestimmung durchgeführt wurde, nicht weiter verfolgt worden. Die Betreuung dieser Patienten erfolgt auswärtig bei niedergelassenen Neurologen, so dass genauere Angaben zur Erkrankungsform der Patienten wie z.B. die familiäre Belastung oder Angaben über verwendete Therapien nicht erhoben werden konnten.

### 3.1.1 Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung (in Jahren)

	Frauen	Männer	gesamt
<b>Anzahl der Patienten</b>	101	92	193
<b>Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung</b>	69.84 $\pm$ 4,65	70,77 $\pm$ 4,88	70,28 $\pm$ 4,84
<b>Median</b>	68	69	69

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen des Alters der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt und Untersuchung des zugehörigen Medianwertes. (n=193)

#### *Auswertung:*

Es konnte festgestellt werden, dass der männliche Teil des Patientengutes zum Untersuchungszeitpunkt mit 70,77 Jahren durchschnittlich fast ein Jahr – 0,93 Jahre – älter war als der weibliche, wie sich auch im Medianwert widerspiegelte.

Es konnte festgestellt werden, dass die Patienten des Kollektivs laut Mittelwert zum Untersuchungszeitpunkt 70,28 Jahre alt waren. Der Medianwert lag bei 69 Jahren.

### 3.1.2 Todesfälle und Altersmaxima

Fünf der 193 betrachteten Patienten waren im Laufe des Untersuchungszeitraums verstorben. Dabei handelte es sich um vier Patienten und eine Patientin. Laut Angaben der Angehörigen war keiner der Todesfälle mit der Epilepsie assoziiert.

Die älteste Patientin war zum Untersuchungszeitpunkt 87 Jahre alt, der älteste männliche Patient 84 Jahre. Elf Patienten hatten das 80. Lebensjahr vollendet, davon waren sieben Männer und vier Frauen.

### 3.1.3 Wohnort der Patienten

	Frauen	Männer	gesamt
<b>Patienten aus Bonn</b>	16	9	25 (13%)
<b>Auswärtige Patienten</b>	83	81	164 (85%)
<b>nb</b>	2	2	4 (2%)

Tabelle 4: Wohnort der Patienten. (n=193)

#### *Auswertung:*

13% der Patienten kamen aus Bonn. 85% der Patienten, die das Spezialzentrum aufsuchten, kamen von außerhalb. Zu vier Patienten (2%) konnte diesbezüglich keine Information erhalten werden.

### 3.1.4 Art der Behandlung im Zentrum

	Frauen	Männer	gesamt
<b>Stationäre Behandlung</b>	9	10	19 (10%)
<b>Ambulante Behandlung</b>	54	61	115 (60%)
<b>Stationäre und ambulante Behandlung</b>	38	21	59 (30%)

Tabelle 5: Verteilung der ambulanten und stationären Behandlung. (n=193)

#### *Auswertung:*

10% der Patienten wurden ausschließlich stationär im Zentrum behandelt. Den größten Anteil an Patienten machte der Teil des Kollektivs aus, welcher nur ambulant vorstellig wurde; hierbei handelte es sich um 60%.

Nahezu ein Drittel (30%) der Patienten wurde sowohl ambulant als auch stationär untersucht und behandelt.

### 3.1.4.1 Übersicht zur Häufigkeit stationärer Behandlungen

	Frauen	Männer	gesamt
<b>Eine stationäre Behandlung</b>	28	18	46 (59%)
<b>Zwei bis fünfmalige stationäre Behandlung</b>	16	10	26 (33%)
<b>Mehr als fünf stationäre Behandlungen</b>	3	3	6 (8%)

Tabelle 6: Häufigkeit der stationären Behandlungen. (n=78)

#### *Auswertung:*

78 Patienten wurden im Laufe ihrer Behandlung stationär im Zentrum aufgenommen. Von diesen waren 59% einmalig in stationärer Behandlung. Ein Drittel der Patienten wurde zwei- bis fünfmalig aufgenommen und 8% sogar öfter als fünfmal.

### 3.1.5 Anteil an Patienten, die ausschließlich in Bonn behandelt wurden

	Frauen	Männer	gesamt
<b>Behandlung in Bonn</b>	5	8	13 (7%)
<b>Behandlung in Bonn und außerhalb</b>	78	72	150 (78%)
<b>nb</b>	18	12	30 (15%)

Tabelle 7: Übersicht über die behandelnden Ärzte. (n=193)

#### *Auswertung:*

Von 193 untersuchten Patienten gaben 13 an, sich ausschließlich im epileptologischen Zentrum der Universitätskliniken Bonn behandeln zu lassen, dies entsprach 7% der Untersuchten. 78% der Patienten, welche zur Untersuchung in Bonn vorstellig wurden, waren aber zugleich beim Hausarzt oder heimischen Neurologen in Behandlung.

### 3.2 Spezielle Daten

Im Folgenden werden diejenigen Aspekte betrachtet, welche mit der Erkrankung selber in direktem Zusammenhang stehen, ebenso ergänzende Informationen, die bei einer speziellen Betrachtung der Problematik der Behandlung älterer Patienten besondere Aufmerksamkeit erfordern.

#### 3.2.1 Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung

<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Mittelwert (Jahre)</b>	<b>Standardabweichung (Jahre)</b>	<b>Median (Jahre)</b>	<b>Kindheit (Patienten)</b>	<b>nb (Patienten)</b>
179	50,62	21,77	62	3	11

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen des Alters der Patienten bei Erstmanifestation der Erkrankung und Untersuchung des zugehörigen Medianwertes. (n=193)

#### *Auswertung:*

Es konnte festgestellt werden, dass der Mittelwert für die Ersterkrankung der Patienten bei 50,62 Jahren mit einer Standardabweichung von 21,77 Jahren lag. Der Median lag bei 62 Jahren.

Drei der Patienten gaben als Zeitraum der Erstmanifestation ihrer Epilepsie die Kindheit an, ohne sich jedoch auf ein genaues Alter festlegen zu können. Wenn man diese drei Patienten mit einem Alter von zehn Jahren in die untersuchten Werten einbezieht, sind diese entsprechend niedriger. Der Median lag dann bei 61 Jahren, der Mittelwert bei 49,95 Jahren und die Standardabweichung bei 22,2.

Zu elf Betroffenen lagen bezüglich dieses Untersuchungspunkts keine Angaben vor.



## 3.2.1.1 Alter bei Erstmanifestation – Aufschlüsselung der Lebensjahrzehnte

	Frauen	Männer	gesamt
<b>1. Lebensjahrzehnt mit Kindheit</b>	6	2	8 (4%)
<b>2. Lebensjahrzehnt</b>	14	9	23 (12%)
<b>3. Lebensjahrzehnt</b>	8	10	18 (9%)
<b>4. Lebensjahrzehnt</b>	5	6	11 (6%)
<b>5. Lebensjahrzehnt</b>	4	5	9 (5%)
<b>6. Lebensjahrzehnt</b>	10	10	20 (10%)
<b>7. Lebensjahrzehnt</b>	35	31	66 (34%)
<b>8. Lebensjahrzehnt</b>	11	15	26 (13%)
<b>9. Lebensjahrzehnt</b>	1	-	1 (1%)
<b>nb</b>	7	4	11 (6%)
<b>Alle</b>	101	92	193 (100%)

Tabelle 9: Alter bei der Erstmanifestation der Erkrankung unter Berücksichtigung der einzelnen Lebensjahrzehnte. (n=193)

*Auswertung:*

Bei dieser Betrachtung konnte auf die Angaben von 182 der 193 Patienten des Gesamtkollektivs zurückgegriffen werden.

Es zeigte sich, dass der prozentual größte Anteil der Patienten im Alter zwischen 61 und 70 Jahren erkrankte (34%), während für das 2., 3., 6. und 8. Lebensjahrzehnt die Anteile zwischen 9% und 13% lagen.

Im Vergleich seltener waren die Altersabschnitte zwischen 0 und 10 Jahren (4%), zwischen 31 und 40 Jahren (6%) und 41 und 50 Jahren (5%). Bei einer Patientin wurde Epilepsie im Alter von 85 Jahren diagnostiziert.

### 3.2.1.2 Alter bei Erstmanifestation bezüglich fortgeschritteneren Alters

<b>Erstmanifestation (Jahre)</b>	Frauen	Männer	gesamt
<b>unter 65</b>	62	52	114 (59%)
<b>65 und älter</b>	32	36	68 (35%)
<b>nb</b>	7	4	11 (6%)

Tabelle 10: Alter bei der Erstmanifestation der Erkrankung unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Alters. (n=193)

#### *Auswertung:*

Bei dieser Betrachtung konnten die Angaben von 193 Patienten zur Beurteilung herangezogen werden, wobei bei 11 Patienten keine Auskünfte bezüglich des Alters der Erstmanifestation ihrer Erkrankung machten. Dies macht einen Anteil von 6% aus.

Bei über der Hälfte der untersuchten Patienten wurde eine Epilepsie vor dem 65. Lebensjahr diagnostiziert. Über ein Drittel der Patienten erkrankten jenseits des 65. Lebensjahrs. Zu 6% gab es keine Angaben.

### 3.2.2 Familiäre Belastung

	Frauen	Männer	gesamt
<b>Familiäre Belastung</b>	15	6	21 (10,9 %)
<b>Keine familiäre Belastung</b>	65	72	137 (71%)
<b>Unsicher</b>	1	2	3 (1,5 %)
<b>nb</b>	20	12	32 (16,6 %)

Tabelle 11: Familiäre Belastung. (n=193)

#### *Auswertung:*

Bei der Betrachtung von 161 Patientenangaben zur familiären Vorbelastung konnte unter Berücksichtigung von drei unsicheren Angaben festgestellt werden, dass bei dem Großteil der Erkrankten keine familiäre Belastung vorlag (71%). Von den 21 Patienten, einem Anteil von 10,9 %, bei denen eine familiäre Belastung festgestellt wurde, waren mit 15 Patientinnen mehr als doppelt so viele Frauen wie Männer betroffen.

### 3.2.3 Grund der letzten Behandlung

Hauptbehandlungsgrund	Nebenfragestellung	Frauen	Männer	gesamt
<b>Syndromdiagnose</b>		<b>26</b>	<b>19</b>	<b>45 (23%)</b>
Syndromdiagnose		20	15	35
Syndromdiagnose	und Therapieoptimierung	4	4	8
Syndromdiagnose	und Therapiebeginn	1	-	1
Syndromdiagnose	und apparative Diagnostik	1	-	1
<b>Kontrolluntersuchung</b>		<b>30</b>	<b>34</b>	<b>64 (33%)</b>
Kontrolluntersuchung		28	33	61
Kontrolluntersuchung	und Therapieoptimierung	2	1	3
<b>Therapieoptimierung</b>		<b>36</b>	<b>29</b>	<b>65 (34%)</b>
Therapieoptimierung		34	29	63
Therapieoptimierung	und Abklärung Intoxikation, UAW	1	-	1
Therapieoptimierung	und Abklärung OP, Tumorbehandlung, antidepressive Therapie	1	-	1
<b>Sonstige Gründe</b>		<b>9</b>	<b>10</b>	<b>19 (10%)</b>
Abklärung der Flugtauglichkeit		-	2	2
Therapiebeginn		1	-	1
Anfall nach längerer Anfallsfreiheit		1	1	2

Behandlungsgrund		Frauen	Männer	gesamt
Anfall nach Medikamenteneinnahme		1	-	1
Fragliche Intoxikation		1	-	1
Apparative Diagnostik		3	3	6
notfallmäßig		2	2	4
prächirurgisch		-	2	2

Tabelle 12: Gründe der letzten Vorstellung. (n=193)

*Auswertung:*

Zwei Drittel der Patienten wurden zur Kontrolluntersuchung und Therapieoptimierung vorstellig. Ein weiterer Anteil von 23% wurde zur Syndromdiagnose untersucht. Sonstige Gründe für eine Behandlung im Zentrum waren: Abklärung von Flugtauglichkeit in zwei Fällen, Intoxikation in einem weiteren Fall, Therapiebeginn bei einem Patienten und apparative Diagnostik, die bei sechs Patienten durchgeführt wurde. Zwei Patienten wurden prächirurgisch untersucht, und vier Patienten wurden notfallmäßig eingeliefert. Daneben kamen drei Patienten wegen Anfallsereignissen nach langer Anfallsfreiheit (2) und erfolgter Medikamenteneinnahme (1).

### 3.2.4 Syndrombetrachtung

Syndrom	Frauen	Männer	gesamt
<b>Symptomatische Epilepsie mit fokalen Anfällen</b>	27	25	52 (27%)
<b>Sekundär generalisierte Epilepsie*</b>	8	6	14 (7%)
<b>Idiopathische Epilepsie mit primär generalisierten Anfällen</b>	2	-	2 (1%)
<b>Epilepsie unklarer Ätiologie</b>	24	25	49 (25%)
<b>V.a. Epilepsie</b>	2	7	9 (5%)
<b>Zustand nach epilepsiechirurgischer Maßnahme</b>	1	-	1 (1%)
<b>Dissoziative Anfälle</b>	2	2	4 (2%)
<b>Synkopen</b>	4	4	8 (4%)
<b>Nicht klassifizierte Anfälle</b>	8	4	12 (6%)
<b>Neurologische Diagnose</b>	2	2	4 (2%)
<b>Psychiatrische Diagnose ohne dissoziative Anfälle</b>	1	-	1 (1%)
<b>keine Angaben</b>	4	2	6 (3%)
<b>kombinierte Syndrome</b>	3	-	3 (2%)
<b>noch unklar</b>	13	15	28 (14%)

\* unklar ob symptomatisch oder kryptogen

Tabelle 13: Verteilung der verschiedenen Syndrome der Patienten. (n=193),

#### Auswertung:

Bei sechs Patienten konnten keine Angaben zur Syndromdiagnose erhoben werden, bei 28 weiteren konnte das Syndrom noch nicht eindeutig klassifiziert werden und bei drei Patienten lagen kombinierte Syndrome vor. Bei den übrigen 156 machten zwei Syndrome die Hälfte der diagnostizierten Erkrankungsformen aus: Den größten Anteil der Erkrankungen machten die symptomatische Epilepsie mit fokalen Anfällen mit 27% und zu beinahe ebenso großem Anteil die Epilepsie mit unklarer Ätiologie mit 25% aus.

Darauf folgten zu etwa gleichen Anteilen der Verdacht auf Epilepsie (4%), die nicht klassifizierten Anfälle (6%) und die sekundär generalisierenden Epilepsieformen (7%).

Nichtepileptische Erkrankungen, wie Synkopen, dissoziative Anfälle, psychiatrische und neurologische Diagnosen, traten bei 17 der Patienten auf, was einen Anteil von 9% ausmachte. Dies bedeutet, dass fast jeder zehnte Patient nicht wegen einer epileptischen Erkrankung im Zentrum untersucht und behandelt wurde, sondern wegen einer der vielfältigen Erkrankungen, die differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden müssen, vorstellig wurde. Der Anteil der Frauen und Männer war in diesen Fällen etwa gleich groß.

### 3.2.4.1 Symptomatische Epilepsieform

Wie oben erwähnt, machen die symptomatischen Epilepsieformen einzeln oder kombiniert unter den älteren Patienten den größten Teil aus. Es folgen Übersichten über die verwendeten Therapieformen und deren Erfolg.

#### 3.2.4.1.1 Übersicht zur Behandlung bei symptomatischer Epilepsie mit fokalen Anfällen

Monotherapie		Polytherapie		
18		33		
anfallsfrei	nicht anfallsfrei	anfallsfrei	nicht anfallsfrei	anfallsfrei nb
15 (83%)	3 (17%)	28 (85%)	4 (12%)	1 (3%)
In einem Fall keine Angaben zur Form der medikamentösen Behandlung				

Tabelle 14: Patienten mit symptomatischer Epilepsie mit fokalen Anfällen. (n=52)

#### *Auswertung:*

Von den 52 betroffenen Patienten wurden 33 mit Polytherapie behandelt, was einen prozentualen Anteil von 63 ausmachte. Bei 13% dieser Patienten konnte keine Anfallsfreiheit erreicht werden. Bei den 35% Patienten, bei denen eine Monotherapie zum Einsatz kam, lag der Anteil der nicht anfallsfreien Betroffenen bei 17%. Bei einem Patienten mit symptomatischer Epilepsie konnten keine Angaben bezüglich seiner medikamentösen Behandlung erhoben werden.

Insgesamt konnte bei 83% der Patienten durch eine medikamentöse antikonvulsive Therapie eine Anfallsfreiheit zum Untersuchungszeitpunkt erreicht werden.

Von den 52 Betroffenen nahmen 51 Patienten Antikonvulsiva ein, wobei von einem keine Angaben zur Form seiner aktuellen medikamentösen Therapie vorlagen.

#### 3.2.4.1.2 Übersicht zur Behandlung mit Monotherapie

	Frauen		Männer		gesamt		prozentualer Anteil am Kollektiv (%)
	+	-	+	-	+	-	
CBZ	2		2	1	4	1	28
GBP	2		2		4		22
LEV	1				1		6
LTG	1		1	1	2	1	17
OXC	2				2		11
PHT			2		2		11
TPM				1		1	6
	8		10		18		
In einem Fall keine Angaben zur Form der medikamentösen Behandlung							

Tabelle 15: Monotherapie bei symptomatischer Epilepsie. (n=18), anfallsfrei (+)/ nicht anfallsfrei (-)

#### *Auswertung:*

Bei 17% der Patienten wurde durch den Einsatz von Monotherapie keine Anfallsfreiheit erzielt (je ein Fall bei der Verwendung von Carbamazepin, Lamotrigin und Topiramat). Ein Patient machte bezüglich des Einsatzes von Antikonvulsiva keine Angaben.

Die restlichen erfolgreich Behandelten (83%) wurden mit sieben verschiedenen Antikonvulsiva behandelt. Carbamazepin kam – insgesamt fünfmal (in vier Fällen erfolgreich) – und damit am häufigsten zum Einsatz; gefolgt von Gabapentin und Lamotrigin, Oxcarbazepin und Phenytoin. Diese Medikamente kamen jeweils zweimal zum Einsatz, während Levetiracetam einmal verwendet wurde. Topiramat kam bei einem Patienten zum Einsatz, bei dem jedoch keine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte.

## 3.2.4.1.3 Übersicht zur Behandlung mit Polytherapie bei symptomatischer Epilepsie

*	BBC	CLB	CBZ	GBP	LEV	LTG	LZP	OXC	PHT	PRM	Stud.	VPA
<b>BBC</b>	*							1+				
<b>CLB</b>		*	1+			1+			1+			
<b>CBZ</b>		1+	*		1+	1+			1+		1+	1+
<b>GBP</b>				*	1+	1+						
<b>LEV</b>			1+	1+	*	2+	1-			1+		2+/1-
<b>LTG</b>		1+	1+	1+	2+	*	1+					
<b>LZP</b>					1-	1+	*					
<b>OXC</b>	1+							*				
<b>PHT</b>		1+	1+						*			
<b>PRM</b>					1+					*		
<b>Stud.</b>			1+								*	
<b>VPA</b>			1+		2+/1-							*
In einem Fall keine Angabe zur Form der medikamentösen Behandlung												

Tabelle 16: Polytherapie bei symptomatischer Epilepsie, Zweierkombinationen (n=19), anfallsfrei (+)/nicht anfallsfrei (-), Stud. = Studiensubstanz

	<b>3er-Kombinationen</b>			<b>4er-Kombinationen</b>	
	CBZ; PRM; VPA	1+		CLB; LEV; LZP; OXC	1+
	CLB; LEV; LTG	1+		CBZ; LTG; OXC; PB	1+
	GBP; LTG; VPA	1-		CBZ; LEV; LTG; TPM	1+
	LEV; LTG; PB	1+		CBZ; LEV; TGB; VPA	1-
	LEV; LZP; PHT	1+		CBZ; LEV; VGB; LZP	1nb
	LEV; OXC; TPM	1+			
	LEV; PHT; PRM	1+			
	LEV; PHT; VPA	1+			
	PB; TPM; VPA	1+			

Tabelle 17: Polytherapie bei symptomatischer Epilepsie, Mehrfachkombinationen (n=14), anfallsfrei (+)/nicht anfallsfrei (-)/Anfallsfreiheit nb



*Auswertung:*

Bei einem Patienten waren keine Informationen bezüglich seiner antikonvulsiven Therapie zu erhalten.

Es zeigte sich, dass bei der Behandlung der symptomatischen Epilepsie mittels Polytherapie in 85% der Fälle eine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte (zu einem Fall gab es keine Angaben, was 3% entsprach). Die Anwendungsschemata der Medikamente sind jedoch so vielfältig, dass nur zwei von den 30 zur Verwendung kommenden Kombinationen bei mehr als einem Patienten angewendet wurden.

Allerdings ließ sich im Falle einzelner Antikonvulsiva ein vermehrter Einsatz erkennen: CBZ (11-mal) und LEV (16-mal) sind am häufigsten in den verschiedenen zur Anwendung kommenden Zwei-, Drei- und Vierfach-Kombinationen enthalten. VPA kam in neun Kombinationen zum Einsatz, CLB in fünf und GBP in drei.

In den Zweierkombinationen war LEV das am häufigsten eingesetzte Medikament (neunmal). Am nächsthäufigsten kamen CBZ und LTG (je sechsmal) zum Einsatz. Darauf folgten VPA (viermal) und CLB (dreimal). Lorazepam, GBP und PHT wurden zweimal verwendet, während die übrigen Medikamente nur einmal verwendet wurden.

In den Dreierkombinationen war LEV ebenfalls das am häufigsten verwendeten Medikament (sechsmal). Am nächsthäufigsten wurde VPA (viermal) verwendet. Darauf folgten PHT und LTG (je dreimal) und PB, TPM und PRM mit je zwei Einsätzen. Die anderen Medikamente kamen nur einmal zum Einsatz.

In den Viererkombinationen waren LEV und CBZ die am häufigsten eingesetzten Medikamente (je viermal). Am nächsthäufigsten wurden LTG, LTP und OXC (je zweimal) eingesetzt. Die übrigen Medikamente kamen nur einmal zum Einsatz.

### 3.2.4.1.4 Übersicht zur Ätiologie bei symptomatischer Epilepsie

Mögliche ursächliche Erkrankungen im Einzelnen:

	ja	nein	V.a.	nb	Anteil der Betroffenen in Prozent (%)
<b>Schädel-Hirn-Trauma</b>	12	28	-	12	23
<b>Schlaganfall</b>	11	29	2	10	21
<b>Hirntumor</b>	11	30	1	10	21
<b>Hirnblutung</b>	6	33	-	13	12
<b>Hirnabszess</b>	-	37	-	15	-
<b>Meningitis/Enzephalitis</b>	1	35	1	15	2
<b>Geburtskomplikationen</b>	1	35	-	16	2
<b>anderweitige Ursache</b>	12				31
<b>keine Angaben</b>	2				4

Tabelle 18: Ursachen einer symptomatischen Epilepsie. (n=52), Mehrfachnennungen waren möglich

#### *Auswertung:*

Zu den wichtigsten möglichen Ursachen einer symptomatischen Epilepsie zählten bei den älteren Patienten vorrangig das Schädel-Hirn-Trauma mit 23% betroffener Patienten. Weiterhin wichtig waren Hirntumoren mit 21%. Zerebro-vaskuläre Erkrankungen (Schlaganfall, Hirnblutung etc.) machten 33% des Kollektives aus. Ein Patient hatte an einer Enzephalitis gelitten, ein anderer berichtete von stattgefundenen Geburtskomplikationen.

12 Patienten litten an anderen ursächlichen Erkrankungen, was einem Anteil von 31% entsprach. Bei zwei Betroffenen waren keine Angaben zum Untersuchungspunkt verfügbar.

### 3.2.4.2 Epilepsieformen mit unklarer Ätiologie

Wie oben erwähnt (3.2.4.) macht der Anteil der Anfallsformen unklarer Ätiologie neben den symptomatischen Anfallsformen einen weiteren wichtigen Teil der unterschiedlichen Epilepsiesyndrome bei den älteren Patienten aus.

#### 3.2.4.2.1 Übersicht zur Behandlung bei Epilepsie mit unklarer Ätiologie

<b>keine med. Therapie (2%)</b>	<b>Monotherapie (43%)</b>			<b>Polytherapie (55%)</b>		
1	21			27		
anfallsfrei	anfallsfrei	nicht anfallsfrei	nb	anfallsfrei	nicht anfallsfrei	nb
1 (100%)	21 (100%)			23 (85%)	2 (7,5 %)	2 (7,5 %)

Tabelle 19: Patienten mit Epilepsie unklarer Ätiologie. ( n=49)

#### *Auswertung:*

Eine medikamentöse Therapie erfolgte bei 48 der 49 Betroffenen, wobei einer der Patienten bei Anfallsfreiheit auf medikamentöse antikonvulsive Therapie verzichtete.

55% der medikamentös behandelten Patienten wurden mit mehreren Antikonvulsiva behandelt, wobei 85% der Patienten durch diese Polytherapie anfallsfrei wurden. Von den 43% der mit Monotherapie behandelten Patienten wurde bei allen Anfallsfreiheit erreicht. Insgesamt lag die Erfolgsquote der eingesetzten antikonvulsiven medikamentösen Therapien bei 92%.

## 3.2.4.2.2 Übersicht zur Behandlung mit Monotherapie

	Frauen	Männer	gesamt
<b>CBZ</b>	2	1	3 (14%)
<b>GBP</b>	2	3	5 (24%)
<b>LTG</b>	4	4	8 (38%)
<b>PHT</b>	2	-	2 (10%)
<b>VPA</b>	-	3	3 (14%)

Tabelle 20: Monotherapie bei Epilepsie unklarer Ätiologie. (n=21)

*Auswertung:*

38% der 21 Patienten mit einer Monotherapie wurden mit Lamotrigin behandelt. Als nächsthäufigstes Medikament kam Gabapentin bei 24% der Patienten zum Einsatz. Zu gleichen Anteilen folgten Carbamazepin und Valproat mit jeweils 14%. Phenytoin kam bei nur zwei der 21 Patienten zur Verwendung.

Alle Patienten wurden unter der verwendeten Monotherapie anfallsfrei.

## 3.2.4.2.3 Übersicht zur Behandlung mit Polytherapie

*	<b>CBZ</b>	<b>CZP</b>	<b>GBP</b>	<b>LEV</b>	<b>LTG</b>	<b>OXC</b>	<b>PB</b>	<b>PRM</b>	<b>TPM</b>	<b>VGB</b>	<b>VPA</b>
<b>CBZ</b>	*		2+	2+	1+				1+	1+	1+
<b>CZP</b>		*							1+		
<b>GBP</b>	2+		*	1+	1+						2+
<b>LEV</b>	2+		1+	*	1+		1+				
<b>LTG</b>	1+		1+	1+	*		1+		1+		
<b>OXC</b>						*			1+		
<b>PB</b>				1+	1+		*				
<b>PRM</b>								*			
<b>TPM</b>	1+	1+			1+	1+			*		
<b>VGB</b>	1+									*	
<b>VPA</b>	1+		2+								*

Tabelle 21: Zweierkombinationen bei der Behandlung von Epilepsie unklarer Ätiologie. (n=18), anfallsfrei (+)

<b>3er-Kombinationen</b>		<b>4er-Kombinationen</b>	
BBC; GBP; VPA	1+	CLB; OXC; PB; VPA	1-
CBZ; CLB; GBP	1+		
CBZ; LEV; PHT	1+		
CBZ; LEV; VPA	1+		
CBZ; Stud; VPA	1+		
ESM; PRM; VPA	1+	<b>5er-Kombinationen</b>	
LEV; LTG; VPA	1+	Beu; CLB; LEV; PB; TPM	1-
Bei zwei Patienten lagen bezüglich der Polytherapie keine genauen Angabe vor			

Tabelle 22: Polytherapie bei Epilepsie unklarer Ätiologie, Mehrfachkombinationen. (n=9), anfallsfrei (+)/nicht anfallsfrei (-)

*Auswertung:*

Es zeigt sich, dass bei der erfolgreichen Behandlung der Epilepsie unklarer Ätiologie mittels Polytherapie zu 85% eine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte. Die Anwendungsschemata der Medikamente waren jedoch so vielfältig, dass nur drei von den 24 zur Verwendung kommenden Kombinationen bei mehr als einem Patienten angewendet wurden. Bei diesen drei Kombinationen handelt es sich jeweils um Zweifachkombinationen, welche in ihrer Form zweimal zum Einsatz kamen. Zwei der Schemata enthielten Carbamazepin, jeweils in Kombination mit Gabapentin und Levetiracetam, die dritte Kombination bestand aus Gabapentin und Valproat. Carbamazepin war bei der Behandlung der kryptogenen Epilepsie das am häufigsten verwendete Antikonvulsivum. Lediglich in der Vier- und Fünffach-Kombination wurde es nicht eingesetzt. Bei diesen konnte keine Anfallsfreiheit bei den Betroffenen erreicht werden. In zwei Fällen fehlten genauere Angaben zur Polytherapie.

Bei der Zweierkombination kam CBZ am häufigsten zum Einsatz (achtmal). Am nächsthäufigsten wurden GBP (sechsmal) und LEV und LTG (je fünfmal) verwendet. Darauf folgten Topiramat (viermal) und VPA (dreimal). PB kam zweimal zum Einsatz, während die übrigen Medikamente nur einmal verwendet wurden.

Bei den Dreierkombinationen war VPA das am häufigsten verwendete Medikament (fünfmal). Am nächsthäufigsten kamen CBZ (viermal), LEV (dreimal) und GBP (zweimal) zum Einsatz. Die übrigen Medikamente wurden einmal verwendet.

### 3.2.5 Provokationsfaktoren bei Anfallsereignissen

Im Folgenden findet sich eine Übersicht über die Häufigkeit des Auftretens und die vornehmlich auftretenden Arten berichteter Provokationsfaktoren.

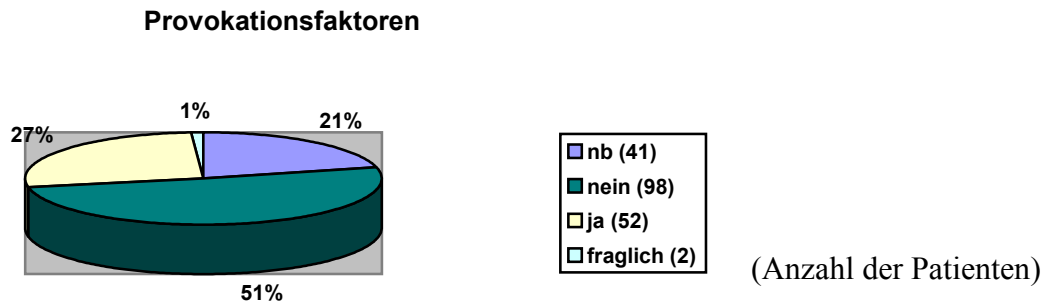


Abb.1: Provokationsfaktoren bei Anfallsereignissen. (n=193)

#### *Auswertung:*

Bei der Betrachtung von möglichen Provokationsfaktoren, die einem Auftreten von Anfallsereignissen vorausgingen, konnten von 41 Patienten diesbezüglich keine Angaben erhoben werden, 98 verneinten einen Zusammenhang, und bei zwei Patienten war dieser fraglich.

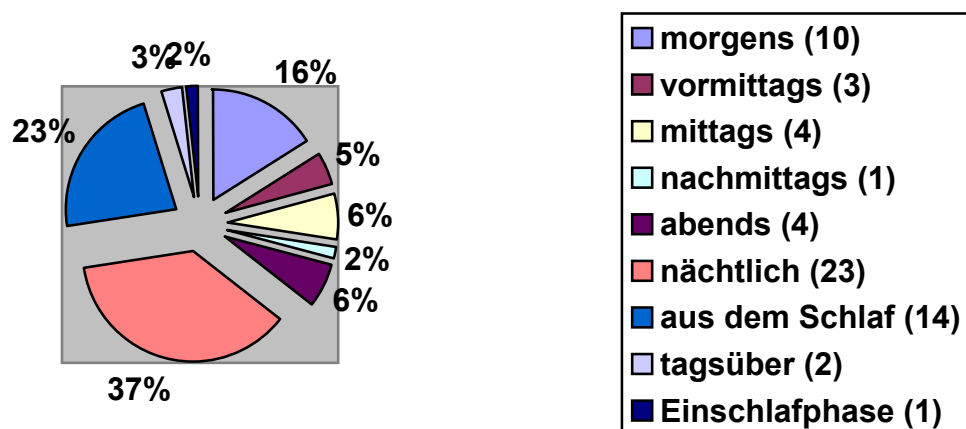
52 Patienten konnten einen Zusammenhang zwischen stattgehabten Anfällen und bestimmten Umständen oder Faktoren erkennen, wobei hier 25 psychische Belastung als Grund ausmachten, welche mit Abstand zur wichtigsten Ursache für provozierte Anfälle wurde – sie machte einen Anteil von 48% aus.

Als weitere Gründe wurden Mehrfachnennungen bei Wetterumstellung, Änderung der Körperposition, Schlafentzug, Zusammenhang mit Medikamenteneinnahme, Ruhe nach psychischer Belastung, visuellen Reizen und fiebrigen Erkrankungen gemacht. Weiter wurden als mögliche verursachende Faktoren Höhenluft, Schmerzen sowie laute Geräusche und Berührungen genannt. Drei Patienten berichteten von zwei verschiedenen Provokationsfaktoren: Hiervon in einem Fall Schlaf- und Alkoholentzug und in zwei Fällen Stress und Schlafmangel. Zwei Patienten machten zur Art der Provokationsfaktoren keine genaueren Angaben.

### 3.2.6 Tageszeitliche Abhängigkeit von Anfallsereignissen

Von den 193 untersuchten Patienten konnten von 147 (76%) Angaben über die tageszeitliche Abhängigkeit von ihren Anfallsereignissen erhoben werden. Von diesen berichteten 62 Patienten, dass eine solche Abhängigkeit festzustellen sei, was einen Anteil von 42% der Patienten mit bekannten Angaben zur tageszeitlichen Abhängigkeit ausmachte.

#### **Tageszeitliche Abhängigkeit**



(Anzahl der Patienten)

Abb.2: Tageszeitliche Abhängigkeit von Anfallsereignissen. (n=62)

#### *Auswertung:*

Eine Mehrheit von Patienten erlitt ihre Anfälle nächtlich, was einen Anteil von 37% ausmachte. 23% berichteten von einer Anfallshäufung aus dem Schlaf heraus und bei weiteren 16% der Patienten konnten vermehrte Anfallsereignisse morgens ausgemacht werden. Bei den übrigen Patienten lagen die Anfälle vermehrt über den restlichen Tag verteilt, mit einem besonders geringen Vorkommen im Laufe des Nachmittags, wo nur ein Patient von vermehrtem Auftreten seiner Anfälle berichtete. Ein weiterer Patient erlitt die meisten Anfälle in der Einschlafphase im Gegensatz zur Mehrheit der Untersuchten, bei denen Anfälle entweder aus dem Schlaf heraus oder im Wachzustand stattfanden.

### 3.2.7 Medikamentöse Behandlung

#### 3.2.7.1 Gesamtübersicht

	Anzahl der Patienten	Prozent (%)
<b>Polytherapie</b>	89	46
<b>Monotherapie</b>	71	37
<b>keine med. Therapie</b>	28	14
<b>keine Angabe</b>	5	3

Tabelle 23: Medikamentöse Behandlung der Patienten. (n=193)

#### Auswertung:

Von 193 untersuchten Patienten unterzogen sich 14% keiner medikamentösen Behandlung. Der Anteil derer, welche mit Hilfe von Polytherapie behandelt wurden, lag mit 46% 9 Prozentpunkte über dem der mit Monotherapie behandelten Patienten.

Bei fünf Patienten konnten weder Daten bezüglich ihrer medikamentösen Behandlung noch ihrer aktuellen Anfallsfreiheit erhoben werden.

#### 3.2.7.2 Monotherapie

<b>Medikament</b>	Frauen	Männer	gesamt	Anfallsfreiheit Anzahl Patienten (in %)			Anteil AED (%)
				ja	nein	nb	
<b>CBZ</b>	6	8	14	12 (85,7 %)	2	-	20
<b>GBP</b>	6	7	13	12 (92,3 %)	-	1	18
<b>LEV</b>	1	1	2	2 (100%)	-	-	3
<b>LTG</b>	8	12	20	19 (95%)	1	-	28
<b>OXC</b>	4	1	5	4 (80%)	1	-	7
<b>PHT</b>	4	3	7	6 (85,7 %)	1	-	10
<b>TPM</b>	-	1	1	- (0%)	1	-	1
<b>VPA</b>	3	6	9	7 (77,8 %)	-	2	13
<b>gesamt</b>	32	39	71	62 (87,3 %)	6	3	100

Tabelle 24: Verwendete Monotherapien. (n=71)



*Auswertung:*

Das am häufigsten eingesetzte AED in der Monotherapie ist LTG mit 28%. Bei nur einem der mit diesem Wirkstoff behandelten Patienten lag keine Anfallsfreiheit vor. Das nächsthäufigste Medikament in der Monotherapie war Carbamazepin mit einem Anteil von 20%, gefolgt von Gabapentin mit 18%. Unter Carbamazepinmonotherapie wurden zwei der Betroffenen nicht anfallsfrei, bei einem Patienten mit Gabapentinmonotherapie gab es diesbezüglich keine Angaben. Valproat und Phenytoin lagen bei einem Anteil von 13% und 10%, wobei bei der Therapie mit Phenytoin ein Patient nicht anfallsfrei wurde und in zwei Fällen einer Valproatmonotherapie keine Daten zur Anfallsfreiheit vorlagen. Oxcarbazepin (7%), Levetiracetam (3%) und Topiramat spielten bei der monotherapeutischen Behandlung nur eine untergeordnetere Rolle. Unter Oxcarbazepin und Topiramat wurde jeweils ein Patient nicht anfallsfrei.

In der Gesamtbetrachtung bezüglich der monotherapeutischen Behandlung konnte bei 62 der 71 Patienten, bei denen Angaben zum Therapieerfolg gemacht wurden, eine Anfallsfreiheit erreicht werden, was einem Anteil von 87% entspricht.

## 3.2.7.3 Polytherapie

Für 89 Patienten, welche mit Polytherapie behandelt wurden, gab es 49 individuelle Schemata und weitere 15 wurden mehr als einmal verwendet.

Es gab also insgesamt 64 unterschiedliche Behandlungsschemata.

Die 15 häufiger verwendeten Kombinationen sind im Folgenden aufgeführt. Sie umfassen insgesamt 40 Schemata:

1. Med.	2. Med.	3. Med.	4. Med.	5. Med.	Anzahl	Anfallsfreiheit
	<b>In Kombination</b>					
CBZ	CLB				2	2+
	GBP				3	3+
	LEV				3	3+
	LTG				3	3+
	TPM				2	1+
	VPA				3	3+

1.Med.	2.Med	3.Med	4.Med	6.Med	Anzahl	Anfallsfreiheit
	<b>In Kombination</b>					
CLB	LTG				2	2+
	LEV	LTG			2	2+
	<b>In Kombination</b>					
GBP	LEV				2	2+
	LTG				3	3+
	VPA				2	2+
	<b>In Kombination</b>					
LEV	LTG				5	4+/1-
	PHT				3	2+
	VPA				3	2+/1-
	PB	VPA			2	2+
Gesamt					40	38+/2-

Tabelle 25: Mehrfach verwendete Kombinationen. (n=40), anfallsfrei(+)/nicht anfallsfrei(-)

*Auswertung:*

Es zeigt sich, dass lediglich die Kombination von Levetiracetam und Lamotrigin, die fünfmal verwendet wurde, häufiger in der Polytherapie auftauchte.

Daneben wurden einzelne Medikamente häufiger verwendet: Levetiracetam kam innerhalb dieser 40 Kombinationen zwanzigmal vor. Carbamazepin wurde sechzehnmal verwendet. Auch GBP (zehnmal), LTG (dreizehnmal) und VPA (siebenmal) wurden häufiger verwendet. Sieben der Schemata wurden bei drei Patienten angewendet und weitere sieben kamen bei zwei Betroffenen zum Einsatz.

Bei diesen fünfzehn Behandlungsschemata, die insgesamt 40 mal zum Einsatz kamen, konnte nur in zwei Fällen keine Anfallsfreiheit erreicht werden. Dies bedeutet, dass oben aufgeführte Kombinationen in 91% der Fälle erfolgreich eingesetzt wurden.

Die übrigen Kombinationen (49) wurden in fünf Fällen nicht erfolgreich eingesetzt, während bei sechs Patienten keine Angaben bezüglich der Anfallsfreiheit gemacht wurden. Die individuellen Mehrfachkombinationen wurden also zu 78% erfolgreich eingesetzt.

Insgesamt wurde in 83% der Fälle eine Anfallsfreiheit erreicht.

Medikament	Häufigkeit der Verwendung	Anfallsfreiheit			
		ja	Prozent (%)	nein	nb
LEV	43	33	77	2	3
CBZ	28	25	89	1	2
VPA	27	20	74	5	2
LTG	26	23	88	2	1
GBP	16	14	88	1	1
CLB	14	10	71	3	1
PB	10	8	80	2	0
PHT	11	9	82	1	1
TPM	12	10	83	1	1
OXC	9	7	78	2	0
PRM	7	6	86	0	1
BBC	5	4	80	0	1
LZP	5	3	60	1	1
ESM	1	0	0	0	1
Beurontin	1	0	0	1	0
Testsubstanz	1	1	100	0	0

Tabelle 26: Häufigkeit der Verwendung einzelner AED bei Polytherapie und Anfallsfreiheit.  
(n=89)

*Auswertung:*

In insgesamt 89 polytherapeutischen Schemata kam LEV am häufigsten vor. In 77% der 43 Kombinationen, in denen es verwendet wurde, konnte eine Anfallsfreiheit erreicht werden. Bei den mehrfach verwendeten Antikonvulsiva erzielten Kombinationen, die LZP und CLB enthielten, die niedrigsten Werte für Anfallsfreiheit. CBZ-, LTG- und GBP-Kombinationen wurden innerhalb von polytherapeutischen Schemata am erfolgreichsten eingesetzt.

## 3.2.7.4 Vormedikation

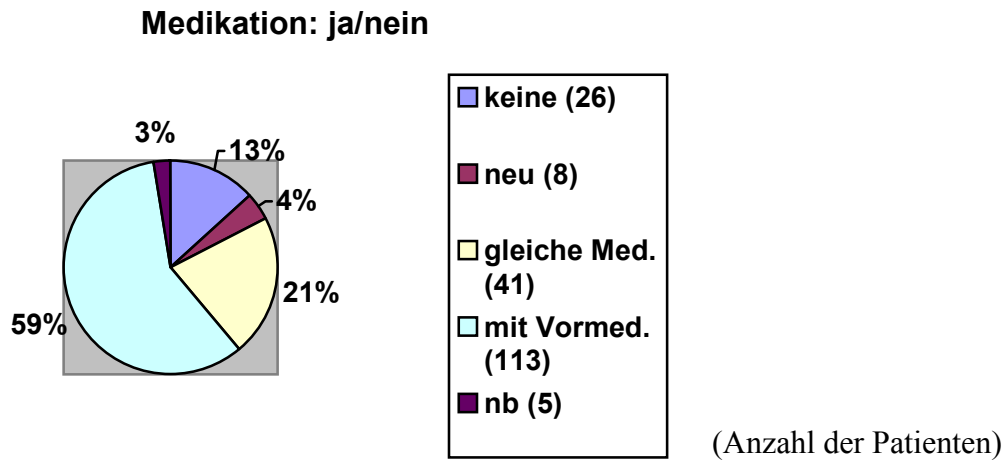


Abb.3: Verteilung der Medikation. (n=193)

*Auswertung:*

Von den 193 untersuchten Patienten erhielten 13% keine medikamentöse antikonvulsive Behandlung, während bei 4% zum Untersuchungszeitpunkt eine solche Therapie begonnen wurde. 21% der Betroffenen erhielten immer die gleiche Medikation, während 59% schon wenigstens einmal mit einem anderen AED behandelt worden waren.

Bei 3% der Patienten lagen keine Angaben zur medikamentösen Behandlung vor.

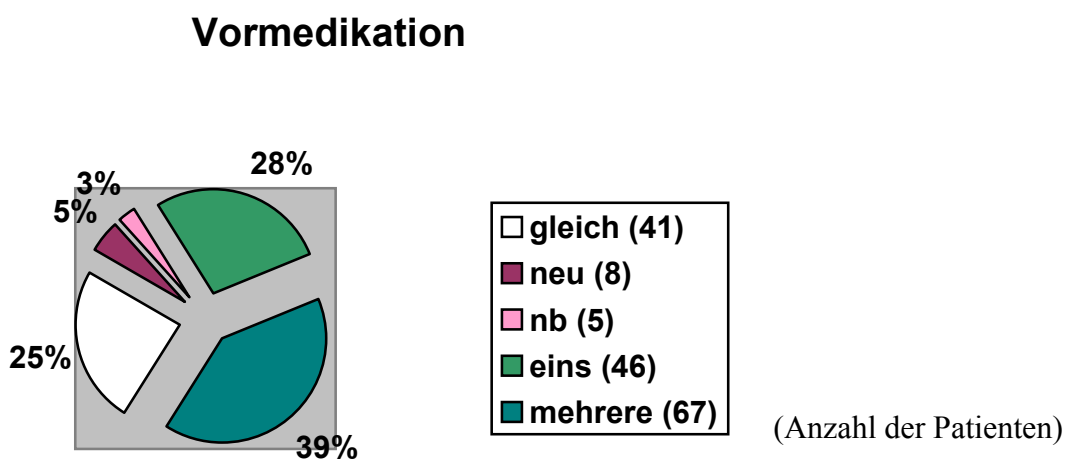


Abb.4: Prozentuale Verteilung der Medikation. (n=167)

*Auswertung:*

Von den 41 Patienten, die ihre Medikation immer beibehalten hatten, wurden 30 mit Monotherapie und 11 mit Polytherapie behandelt. Bei der Monotherapie kamen acht verschiedene Medikamente zum Einsatz: CBZ (zehnmal), VPA (siebenmal), LTG (sechsmal), GBP (dreimal), PHT (zweimal), TPM und OXC (je einmal). Von den untersuchten Patienten hatten bereits 67% eine Vormedikation erhalten. Von diesen waren 46 Patienten mit einem Medikament vorbehandelt, während 67 der Betroffenen schon mehrere Antikonvulsiva eingenommen hatten. Dies bedeutet, dass ein Anteil von 39% der Patienten schon mit mehr als einem Medikament nicht erfolgreich behandelt worden war.

## 3.2.7.5 Nebenwirkungen

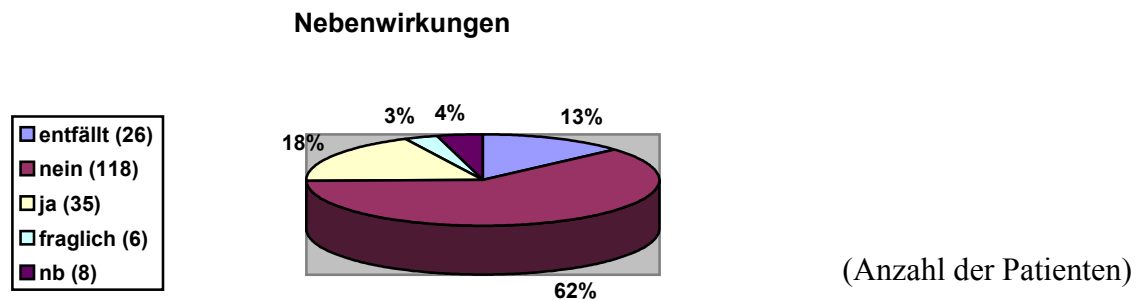


Abb.5: Nebenwirkungen bei Therapie. (n=193)

Therapieform	Anzahl der Patienten	Patienten mit NW	(%)
<b>Monotherapie</b>	71	13	18
<b>Polytherapie</b>	89	22	24

Tabelle 27: Aufschlüsselung NW bei unterschiedlichen Therapieformen. (n=160)

*Auswertung:*

Von den 35 Patienten (davon 16 weibliche und 19 männliche), die von Nebenwirkungen berichteten, erhielten 37% eine Mono- und 63% eine Polytherapie. Bei sechs Patienten war nicht eindeutig geklärt, ob es sich bei ihren Beschwerden um mit den Antikonvulsiva assoziierten Nebenwirkungen handelte. Acht Patienten machten diesbezüglich keine Angaben

und bei 26 Patienten entfiel dieser Untersuchungspunkt, da sie sich keiner medikamentösen antikonvulsiven Therapie unterzogen. 71% der Patienten waren nebenwirkungsfrei.

Von 35 Patienten, welche von Nebenwirkungen berichteten, erhielten wir von 27 nähere Angaben, wie sich diese gestalteten:

Nebenwirkungen	Patienten	Nebenwirkungen	Patienten
Tagesmüdigkeit	9	Reizbarkeit	1
Schwindel	5	Gewichtszunahme	1
Tremor	4	Antriebslosigkeit	1
Magenbeschwerden	2	Kopfschmerzen	1
Hauterscheinungen	2	Libidoverlust	1
		Gleichgewichtsstörungen	1
		Übelkeit	1
Nicht näher beschrieben	8	Nächtliches Herzrasen	1

Tabelle 28: Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile. (n=35), Mehrfachnennungen waren möglich

#### *Auswertung:*

Eine zunehmende Tagesmüdigkeit wurde von neun Patienten als störend empfunden, fünf waren von Schwindel betroffen und bei vier Untersuchten trat ein Tremor auf. Zwei Patienten berichteten von Magenbeschwerden, weitere zwei von Hauterscheinungen. Die übrigen Nebenwirkungsprofile kamen in jeweils einem Fall vor: Reizbarkeit, Gewichtszunahme, Antriebslosigkeit, Kopfschmerzen, Libidoverlust, Gleichgewichtsstörungen, Übelkeit und nächtliches Herzrasen. Acht Patienten berichteten zwar von Nebenwirkungen, klassifizierten diese jedoch nicht näher.

### Nebenwirkungen bei antikonvulsiver Medikation

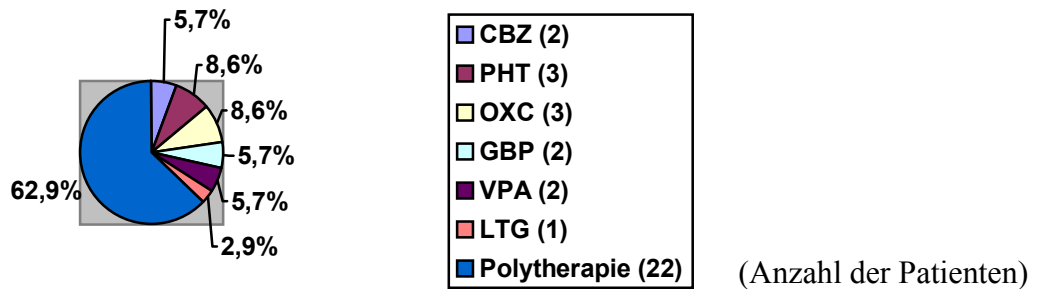


Abb.6: Aufschlüsselung der einzelnen Medikamente. (n=35)

#### Auswertung:

Von den 35 Patienten, die an Nebenwirkungen litten, wurden 22 der Betroffenen mit einer Polytherapie behandelt. Dies entspricht einem Anteil von 62,9 %.

In der Gesamtbetrachtung berichteten 24% der mit Polytherapie behandelten Patienten von Nebenwirkungen, während dieser Anteil bei den mit Monotherapie behandelten bei 18% lag.

#### Nebenwirkungen bei Monotherapie:

Therapieform	Anzahl der Patienten	Patienten mit NW	(%)
LTG	20	1	5
CBZ	14	2	14
GBP	13	2	15
VPA	9	2	22
PHT	7	3	43
OXC	5	3	60
LEV	2	0	0
TPM	1	0	0

Tabelle 29: Aufschlüsselung NW bei Monotherapie nach Medikamenten (n=71)

#### Auswertung:

Bei der Monotherapie zeigten sich vermehrt Nebenwirkungen bei OXC und PHT. In der LTG-Gruppe waren Nebenwirkungen besonders selten (5%). Bei der Verwendung von LEV und TPM traten keine Nebenwirkungen auf.

### Nebenwirkungen bei Polytherapie:

89 Patienten erhielten eine Polytherapie. Hierbei wurde hinsichtlich der einzelnen Wirkstoffe folgende Nebenwirkungshäufigkeit festgestellt:

<b>In Polytherapie enthaltendes AED</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>Patienten mit NW</b>	<b>(%)</b>
<b>LEV</b>	43	11	26
<b>CBZ</b>	28	8	29
<b>VPA</b>	27	9	33
<b>LTG</b>	26	3	12
<b>GBP</b>	16	6	38
<b>TPM</b>	12	4	33
<b>PHT</b>	11	3	27
<b>PB</b>	10	1	10
<b>OXC</b>	9	2	22
<b>PRM</b>	7	3	43
<b>LZP</b>	5	1	20
<b>BBC</b>	5	2	40
<b>VGB</b>	2	1	50
<b>Beurontin</b>	1	0	0
<b>Testsubstanz</b>	1	0	0
<b>ESM</b>	1	1	100

Tabelle 30: Aufschlüsselung NW bei Polytherapie nach Medikamenten (n=89)

### *Auswertung:*

Bei der Gesamtbetrachtung der mehrfach in Polytherapie vorkommenden Wirkstoffe zeigten sich vermehrt Nebenwirkungen bei GBP, BBC und PRM. Das Auftreten von Nebenwirkungen war bei VPA, CBZ, TPM und PHT etwa gleich häufig. In der LTG-Gruppe waren Nebenwirkungen besonders selten (12%).



### 3.2.8 Operierte Patienten

Im Untersuchungszeitraum befanden sich neun Patienten in Behandlung, die sich einer epilepsiechirurgischen Behandlung unterzogen hatten. Insgesamt konnten zu 193 der Patienten diesbezüglich Informationen erhalten werden.

Keiner der betroffenen Patienten verzichtete auf eine medikamentöse Behandlung.

#### 3.2.8.1 Epilepsiechirurgisch behandelte Patienten

<b>Medikamentöse Behandlung</b>		<b>Geschlecht</b>		<b>Besserung seit der OP</b>	
Monotherapie	Polytherapie	weiblich	männlich	ja	nein
5	4	5	4	9	0

Tabelle 31: Epilepsiechirurgisch behandelte Patienten. (n=9)

#### *Auswertung:*

Das Alter der Erstmanifestation der Erkrankung lag innerhalb einer Spannweite von 12 bis 71 Jahren. An Altersepilepsie war nur einer der Betroffenen erkrankt. Der Median lag bei 21 Jahren, während der Durchschnittswert bei 26,33 Jahren und einer Standardabweichung von 18,71 Jahren lag.

Bei den ursächlichen Erkrankungen berichtete ein Patient von einem in der Kindheit erlittenen Trauma im Kopfbereich und war an einem Hirntumor erkrankt. Ein weiterer Patient litt isoliert an einem Hirntumor, welcher im Alter von 62 Jahren diagnostiziert und behandelt wurde. Bis auf den Verdacht einer Meningitis/Enzephalitis konnte keinerlei für eine Epilepsie wegweisende Krankheit festgestellt werden.

Bei fünf der Patienten wurde ein depressives Syndrom diagnostiziert oder es gab zumindest den Verdacht darauf.

Vier der Patienten gaben zum Untersuchungszeitpunkt an, anfallsfrei zu sein, 3 hatten weniger als einen Anfall im Monat und die übrigen zwei klagten über Anfallsfrequenzen von 1- 2 bis 4- 8 pro Monat. Bei allen Patienten konnte durch die Operation eine Verbesserung ihres Zustands erreicht werden.

### 3.2.9 Begleitmedikation und -erkrankungen

#### 3.2.9.1 Begleitmedikation

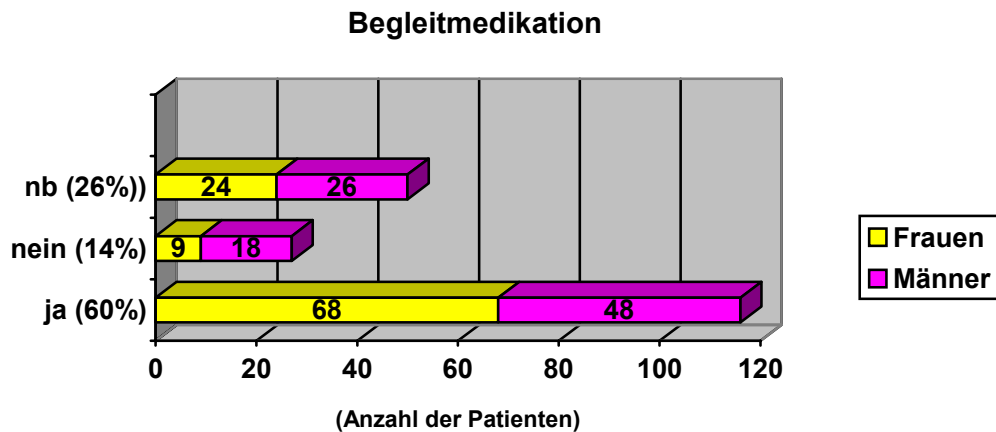


Abb.7: Patienten mit Begleitmedikation. (n=193)

#### *Auswertung:*

27 der untersuchten 193 Patienten gaben an, keine weiteren Medikamente zusätzlich zu einer antikonvulsiven Therapie einzunehmen. 60% der Patienten nahmen zusätzlich zu ihrer antikonvulsiven Therapie weitere Medikamente aufgrund anderer Erkrankungen ein.

Bei 26% der Patienten wurden zu diesem Untersuchungsparameter keine Angaben gemacht.

### 3.2.9.2 Begleiterkrankungen

Von den insgesamt 193 untersuchten Patienten wurden Angaben bezüglich Begleiterkrankungen erhoben, welche nicht mit einer Epilepsie in Verbindung standen.

Erkrankung	ja	Prozent (%)	V.a.	nein/nb
Lungenerkrankungen	17	9	2	174
Stoffwechselerkrankungen	67	35	-	126
Vaskuläre Erkrankungen/ Infarkt/ Koronare Herzerkrankung	126	65	-	67
Z.n. kardiopulm. Reanimation	3	2	-	190
Tumorerkrankung (nicht zerebral)	19	10	1	173
Polyneuropathie	18	9	5	170
Osteoporose	8	4	-	185
Medikamentenunverträglichkeit (außer AED)	8	4	-	185
Parasomnien	9	5	-	184
Verdauungstrakt allgemein	28	15	-	165
Wirbelsäulensymptomatik	9	5	-	184
Patienten ohne Begleiterkrankungen	7	4	-	186
Patienten ohne Angaben	13	7	-	180

Tabelle 32: Physische Begleiterkrankungen. (n=193), Mehrfachnennungen waren möglich

#### *Auswertung:*

An Begleiterkrankungen spielten insbesondere vaskuläre Erkrankungen eine Rolle. 65% Patienten berichteten von Beschwerden dieser Art. Weiterhin spielten Stoffwechselerkrankungen eine große Rolle. Von den 193 Patienten waren mit 35% über ein Drittel aller Patienten von Erkrankungen dieses Formenkreises betroffen. 10% der Patienten hatten im Laufe ihres Lebens eine Tumor-Erkrankung. Von Krankheiten, welche den Verdauungstrakt betrafen, berichteten 15% der Patienten. Weiterhin kamen Polyneuropathien (9%) und Lungenerkrankungen (9%) häufiger vor. Wirbelsäulen- und Schlafsymptomatiken wurden

von jeweils 5% der Betroffenen als Begleiterkrankung angegeben, während Osteoporose und allergische Medikamentenunverträglichkeiten bei 4% der Untersuchten auftraten. 3 Patienten (2%) waren bereits wenigstens einmal kardiopulmonal reanimiert worden.

4% der Patienten gaben an, an keiner Begleiterkrankung zu leiden, und bei 7% konnten zu diesem Untersuchungspunkt keine Daten erhoben werden.

Die meisten Patienten mit Begleiterkrankungen litten unter mehreren der oben aufgeführten Beschwerden und Erkrankungen, so dass oft auch eine vielfältige Polymedikation vorlag. (siehe auch in 3.2.9.1. Begleitmedikation)

### 3.2.9.3 Kognitive und psychiatrische Begleiterscheinungen

<b>Erkrankung</b>	<b>ja</b>	<b>Prozent (%)</b>	<b>V.a.</b>	<b>nein/nb</b>
Gedächtnisstörungen	73	38	-	120
Konzentrationsschwäche	38	20	-	155
Depressionen	49	25	8	136

Tabelle 33: Kognitive Begleiterkrankungen. (n=193), Mehrfachnennungen waren möglich

#### *Auswertung:*

38% der Patienten litten an Gedächtnisstörungen, 20% der Betroffenen klagten über Konzentrationsschwäche. Ein Viertel der Patienten litt an Depressionen und bei weiteren 8 (4%) der Betroffenen bestand der Verdacht darauf.

<b>Erkrankung</b>	<b>ja</b>	<b>Prozent (%)</b>	<b>nein/nb</b>
Anderweitige psychiatrische Begleiterkrankungen	26	13	167
Neurologische Begleiterkrankungen	8	4	185

Tabelle 34: Neurologische und psychiatrische Begleiterkrankungen. (n=193)

*Auswertung:*

13% der Patienten litten an anderweitigen psychiatrischen Erkrankungen. Davon drei an Angstzuständen und einer an einer histrionischen Persönlichkeitsstörung.

Bei 8 Patienten wurden weitere neurologische Erkrankungen diagnostiziert. Näher beschrieben wurden diese in zwei Fällen: Es handelte sich einmal um Migräne und im anderen Fall um ein amnestisches Syndrom.

3.2.10 Status epilepticus

9 Patienten (5%) der untersuchten 193 Patienten hatten zum Untersuchungszeitpunkt bereits einen oder mehrere Status epileptici durchlitten, wobei bei sechs Patienten keine Angaben hinsichtlich eines stattgehabten Status erhoben werden konnten. Acht von ihnen waren weiblichen Geschlechts und alle waren in medikamentöser Behandlung. Ein Patient wurde mit LTG in Monotherapie behandelt, während die übrigen acht eine Polytherapie erhielten.

Während bei einem Patienten keine Angaben zum Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung erhoben werden konnten, waren drei der Patienten bei der Erstmanifestation der Epilepsie über 65 Jahre alt, zwei weitere älter als 60. Die übrigen Patienten erkrankten mit 3, 24 und 49 Jahren.

Sechs Patienten litten unter rezidivierenden Status und bei einem lag bis zum Untersuchungszeitpunkt lediglich der Verdacht auf einen stattgehabten Status vor. Ein Betroffener hatte einen einzelnen Status erlitten und bei einem weiteren führte ein stattgehabter Status zum Verdacht einer Epilepsie.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Besonderheiten des Kollektivs**

Die untersuchten Patienten befanden sich alle in Behandlung des epileptologischen Spezialzentrums der Bonner Universitätskliniken. Hieraus ergibt sich ein Bias, der nur ein selektives Kollektiv repräsentiert. So umfasst die Patientengruppe eines Spezialzentrums in besonderem Maße schwerbehandelbare Patienten sowie solche, die das Zentrum aus eigenem Antrieb ohne Überweisung durch einen ansässigen Arzt aufsuchen.

Weil innerhalb der Fallgruppe nur 198 Patienten betrachtet wurden, sind die einzelnen Daten teilweise statistisch zu wenig aussagefähig, da es sich bei einzelnen Untersuchungspunkten um kleine Fallzahlen handelte. Ein Großteil der älteren Epilepsiepatienten wird vom örtlichen Neurologen oder vom heimischen Hausarzt behandelt, so dass die Fallgröße die tatsächliche Anzahl der Betroffenen nur ungenügend widerspiegeln kann. Von den Patienten, die in der epileptologischen Abteilung der Universitätskliniken Bonn vorstellig wurden, wurden 7% ausschließlich im Zentrum behandelt, während der weitaus größere Anteil im Zentrum und außerhalb behandelt wurde.

Weiterhin wurden Teile der Daten mithilfe eines telefonisch geführten Interviews erhoben, was einige Ungenauigkeiten bezüglich der so akquirierten Daten beinhaltet. So stellt sich die Frage, ob sich die älteren Patienten korrekt an alle erfragten Vorkommnisse erinnern konnten, und ob sich ihr Eigenempfinden mit der Situation in der Realität deckt. Dies betrifft insbesondere die Angaben bezüglich der letzten Anfälle, der allgemeinen Anfallssituation und der Anfallsfreiheit. Es ist somit teilweise unsicher, ob die gemachten Angaben den Tatsachen entsprechen, da sie in einzelnen Fällen schwer zu verifizieren sind. Außerdem war eine kleine Anzahl der Patienten nicht bereit, Angaben bezüglich ihrer Erkrankung zu machen. Zudem konnten von den verstorbenen Patienten nur insofern Daten erhoben werden, als die Angehörigen dazu in der Lage waren.

### **4.2 Allgemein**

Mit unserer Studie sollten die spezifischen Besonderheiten herausgearbeitet werden, welche die medikamentöse Behandlung älterer Epilepsiepatienten zu einer anspruchsvollen Aufgabe werden lassen.

Das untersuchte Kollektiv umfasste 193 Patienten, von denen wir im Rahmen ihrer Behandlung am Bonner Spezialzentrum Daten bezüglich ihrer Erkrankung erhoben.

Die Behandlung umfasste sowohl ambulante Behandlungen und Untersuchungen als auch stationäre Aufenthalte. 10% der Patienten waren nur in stationärer Behandlung, 60% nur ambulant behandelt und 30% sowohl ambulant als auch stationär. Bei über der Hälfte der Betroffenen wurde lediglich ein stationärer Aufenthalt notwendig (59%). Ein Drittel der Untersuchten musste zwei- bis fünfmal stationär aufgenommen werden und 8% häufiger als fünfmal.

Wir konnten feststellen, dass die meisten der untersuchten Patienten nach dem 60. Lebensjahr erkrankten. In unserem Kollektiv machte dieser Anteil 48% aus. Betrachtete man den Anteil derer, die nach Erreichen des 65. Lebensjahrs erkrankten, stellte sich heraus, dass über ein Drittel der Patienten (35%) an Altersepilepsie litten. Der Medianwert zur Erstmanifestation der Erkrankung betrug 62, während der Mittelwert bei 50,62 Jahren lag.

Auch de la Court und Leppik stellten fest, dass die Prävalenz der Epilepsie bei älteren Patienten und die Altersepilepsie eine herausragende Rolle bei der Betrachtung der Altersverteilung der Erkrankung spielen (de la Court et al., 1996; Leppik, 2001).

Die Verteilung der Erstmanifestation bezüglich der einzelnen Lebensabschnitte stimmte weitgehend mit den Angaben aktueller Studien überein: Während im ersten Lebensjahrzehnt ein vergleichsweise höherer Wert bei Neuerkrankungen vorliegt, nimmt dieser im jüngeren und mittleren Erwachsenenalter wieder ab. Beginnend mit dem sechsten Lebensjahrzehnt kommt es zu einem deutlichen Wiederanstieg, so dass die Inzidenz im siebenten und achten Lebensjahrzehnt höher liegt als während des ersten Lebensjahrzehnts (Kotsopoulos et al., 2002; Timmons et al., 2002). Zu beachten bleibt, dass vorliegende Studien Patienten jeden Alters untersuchten, während unser Patientenkollektiv ausschließlich Betroffene umfasste, die das 65. Lebensjahr vollendet hatten. Diese Tatsache kann zu einer Überrepräsentation der Neuerkrankungen bei älteren Patienten geführt haben.

Fünf der 198 (3%) untersuchten Patienten waren im Laufe des Untersuchungszeitraumes verstorben. Nach den Angaben der Angehörigen war jedoch keiner dieser Todesfälle mit Epilepsie assoziiert. Die älteste Patientin des Kollektivs war 87 Jahre alt, der älteste Patient 84 Jahre. Elf Patienten hatten das 80. Lebensjahr vollendet, und von diesen waren sieben männlichen Geschlechts. Timmons und Mitarbeiter zeigten in einer irischen Studie über Ätiologie und Prognose von Epilepsie bei Älteren, dass bei den verstorbenen Patienten lediglich drei als Folge ihrer Epilepsieerkrankung verstarben, während bei den übrigen 22

nicht mit Epilepsie assoziierte Erkrankungen vorlagen (Timmons et al., 2002). Hier zeigt sich, dass Epilepsie bei den älteren Erkrankten nicht die häufigste Todesursache ist.

Aktuelle Studien geben die symptomatischen Epilepsien als häufigstes Syndrom an (Rowan, 2002). In unserem Kollektiv war der Anteil derjenigen mit kryptogener Epilepsie ähnlich groß. Beide Syndrome traten jeweils bei über einem Viertel der Betroffenen auf. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass unter dem Begriff der kryptogenen Epilepsie auch diejenigen Patienten mit Anfällen unklarer Ätiologie zusammengefasst sind, da die eindeutige Diagnose der kryptogenen Krankheitsform in der Praxis häufig schwer zu stellen ist. Bei einem Anteil von 14% der Patienten war das Syndrom zum Untersuchungszeitpunkt noch unklar. Beide Syndrome werden auch bei einer Studie zu neu auftretender Epilepsie im Alter als die häufigsten genannt (Bergey, 2004).

Bei der Betrachtung der Ätiologie ist die Studienlage sehr uneinheitlich, außerdem muss beachtet werden, dass einzelne Ergebnisse auch wegen der unterschiedlichen Größe der untersuchten Gruppen variieren können. So werden bei Peinemann als mögliche Gründe für eine symptomatische Epilepsie zerebrale Gefäßprozesse (49%), metabolisch-toxische Störungen (4%), Hirntumoren (11%) und ZNS-Infektionen (1%) angegeben. Bei 31% der Untersuchten war die Ätiologie unklar. Bei Sung und Chu hingegen wurden als ursächliche Erkrankungen zerebrale Gefäßprozesse mit 39% angegeben, während metabolisch-toxische Störungen einen Anteil von 10% und Hirntumoren einen solchen von 11% ausmachten. Bei 21% der Untersuchten lagen Schädel-Hirn-Traumen vor, Demenz-Erkrankungen und ZNS-Infektionen wurden jeweils mit 4% angegeben (Peinemann, 1998; Sung und Chu, 1990). Im Bonner Kollektiv traten Schädel-Hirn-Traumata (23%), vaskuläre Erkrankungen (33%) und Hirntumoren (21%) als häufigste Ursachen für eine Epilepsie auf. Ein geringer Anteil kam den ZNS-Infektionen mit 2% zu. Es wurden weder Demenzen noch ursächliche metabolisch-toxische Störungen diagnostiziert. Bei Patienten mit metabolisch-toxischen Störungen handelt es sich zumeist um akute Beschwerden, welche dann im nächstliegenden Krankenhaus oder von ansässigen Neurologen erfolgreich behandelt werden. Diese Betroffenen sind selten Langzeitpatienten und werden kaum im Spezialzentrum behandelt. Es ist ebenso denkbar, dass demente Patienten weniger in einer solchen Einrichtung vorstellig werden, da ihnen zum einen die Eigeninitiative dazu fehlt und sie zum anderen ihren Beschwerden kaum Ausdruck verleihen können. Hinzu kommt, dass diese Erkrankten zumeist in Institutionen untergebracht



sind, in denen eine Behandlung bevorzugt vor Ort erfolgt. Diese erfolgt dann zumeist internistisch mit neurologischem Konsiliararzt.

Von einer familiären Belastung wurde bei unserem Kollektiv von 10,9 % der Betroffenen berichtet. Jain und Mitarbeiter stellten jedoch in einer großen Studie fest, dass ein Fünftel der Betroffenen Verwandte ersten und zweiten Grades mit Anfallserkrankungen hatten. Dieses galt für mehrere Syndromtypen (Jain et al., 2004). Unsere Ergebnisse weisen auf eine weniger große genetische Belastung hin, als diese Studie feststellte. Betrachtet man allerdings das Alter der untersuchten Patientengruppe, muss mit einer bestimmten Unwissenheit betreffend Anfallserkrankungen Verwandter gerechnet werden.

Bei der Betrachtung der spät auftretenden idiopathischen Epilepsie beschrieben Loiseau und Mitarbeiter einen Zusammenhang einer genetischen Prädisposition und erworbenen Faktoren, die das Auftreten der Erkrankung begünstigen (Loiseau et al., 1998). Diese Verknüpfung von Ursachen erklärt ein vermehrtes Auftreten von Epilepsie im Alter, wenn zu einer gewissen Veranlagung zusätzliche Erkrankungen, wie beispielsweise Tumoren, zu einer klinischen Manifestation einer epileptischen Erkrankung führen.

Weiterhin untersuchten wir das Auftreten von Provokationsfaktoren, welche den jeweiligen Anfallsereignissen vorausgingen. Die Bedeutung dieses Punktes wird häufig unterschätzt: eine gewisse Anfallskontrolle ist zusätzlich zur medikamentösen Therapie durch entsprechende Verhaltensweisen des Patienten zu erreichen. Bei unserem Kollektiv berichteten 27% von bestimmten Provokationsfaktoren, wobei Stress und emotionale Belastung bei 48% der so Betroffenen Anfallsereignisse provozieren konnten. Ein weiterer wichtiger Punkt war die Einnahme von anderen als antikonvulsiven Medikamenten. Nur zwei Patienten berichteten von zwei unterschiedlichen Provokationsfaktoren. Laut einer aktuellen Studie berichten 53% der an Epilepsie Erkrankten von wenigstens einem Provokationsfaktor, 30% von zwei oder mehr. Auch hier wird der emotionale Stress als häufigster Grund für eine Anfallsprovokation angegeben. Weiterhin wurden Schlafentzug und Müdigkeit genannt (Nakken et al., 2005). Studien, die sich diesbezüglich mit älteren Patienten beschäftigen, lagen nicht vor. Das vergleichsweise geringere Vorkommen von Provokationsfaktoren innerhalb unseres Patientenstammes kann darin begründet liegen, dass Patienten, deren Epilepsie mit Kontrolle der Provokationsfaktoren zufriedenstellend behandelt werden kann, nicht im Bonner Spezialzentrum vorstellig werden. In diesen Fällen hat der heimische Neurologe keinen Grund zur Zuweisung, und es erfolgt auch keine Selbstvorstellung seitens des Patienten.

Die Betrachtung einer Häufung von Anfällen zu bestimmten Tageszeiten macht die Schwierigkeit der Anfallsanamnese und die Beobachtung der Häufigkeit des Auftretens deutlich. Die meisten Patienten erleiden ihre Anfälle entweder nachts (37%) oder aus dem Schlaf heraus (23%), was sowohl die Fremd- als auch die Eigendokumentation über stattgehabte Ereignisse erschwert. Laut einer Untersuchung von Dasheiff und Kofke werden teilweise nur bis zu 26% der Patienten wach, welche während des Schlafens einen Anfall erleiden. Die Werte differierten bezüglich der einzelnen Syndrome und Ursprungsorte der Anfälle (Dasheiff und Kofke, 2003). Untersuchungen, die sich besonders mit älteren Patienten befassen, lagen nicht vor.

Von den untersuchten Patienten hatten neun zum Untersuchungszeitpunkt einen oder mehrere Status epileptici durchlitten, was einen Anteil von 5% ausmachte. Bei der Erstmanifestation ihrer Epilepsieerkrankung waren fünf dieser Patienten älter als 60 Jahre und zwei älter als 65. Diese Tatsache ist von besonderer Wichtigkeit, da die Mortalität bei älteren Patienten zweimal so hoch ist wie bei jüngeren Erwachsenen (Logroschino et al., 2001). Häufig führt ein Status epilepticus erst zu der Diagnose der Epilepsie. In unserem Kollektiv führte ein stattgehabter Status in einem Fall zum Verdacht auf die Erkrankung. Die Diagnose einer Epilepsie nach einem Status epilepticus scheint im Zentrum weniger wahrscheinlich, da die notfallmäßige Einlieferung direkt ins Spezialzentrum erfolgen müsste.

Neun Patienten hatten sich einer epilepsiechirurgischen Maßnahme unterzogen, was bei allen Betroffenen zu einer Verbesserung des Krankheitsbildes führte. Alle Patienten nahmen nach ihrem Eingriff weiterhin Antikonvulsiva ein. Dies zeigt, dass epilepsiechirurgische Maßnahmen nicht nur bei jüngeren Patienten eine gute Prognose haben. Chirurgische Eingriffe spielen somit trotz der Risiken, die große Operationen bei älteren Betroffenen bergen, in der Behandlung der therapierefraktären Epilepsie eine wichtige Rolle, wie auch in internationalen Studien belegt wurde (Cascino et al., 1991).

In der Literatur werden die Erfolgschancen für eine epilepsiechirurgische Maßnahme je nach Lokalisation des Operationsgebietes unterschiedlich beurteilt. So werden die Erfolgschancen für Temporallappenresektionen oder einer selektiven Amygdalahippokampektomie mit 60-70% angegeben, während dieser Wert für Resektionen außerhalb des Temporallappens bei 45% liegt (Mumenthaler und Mattle, 2002).

Sirven und Mitarbeiter stellten fest, dass die Operationserfolge nach Temporallappenresektion bei älteren Patienten allgemein schlechter waren als bei jüngeren. 52% der älteren Betroffenen erreichten Anfallsfreiheit im Gegensatz zu 75,6 % bei den unter 50jährigen. Bezüglich der Verbesserung des Krankheitsbildes stellten Boling und Mitarbeiter jedoch fest, dass ihre

untersuchten Patienten einen bedeutenden Fortschritt verzeichneten. 83% der Betroffenen waren postoperativ entweder anfallsfrei oder berichteten lediglich von seltenen Anfällen. Im Bonner Kollektiv war dies bei 89% der Patienten der Fall. Insgesamt wurden die Erfolgschancen also trotz des fortgeschritteneren Alters der Patienten als gut bewertet (Sirven et al., 2000; Boling et al., 2001).

### **4.3 Die Therapie: Form und Medikamente / Anfallsfreiheit**

Im Alter erschweren zahlreiche in Frage kommende Differentialdiagnosen, die häufig unspezifische Semiologie der Anfälle und ein vermehrtes Auftreten von Begleiterkrankungen die Diagnose einer epileptischen Erkrankung ( Kellinghaus et al., 2004).

Dieser Punkt wird auch in den Ergebnissen unserer Untersuchung deutlich, bei der 23% der Patienten zur Syndromdiagnose vorstellig wurden, während je ein Drittel zu Kontrolluntersuchung und Therapieoptimierung ins Zentrum kamen. Die Übrigen wurden aus anderen Gründen vorstellig.

So war bei 14% der Patienten das Syndrom der Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt unklar, während 9% der Patienten wegen nichtepileptischer Erkrankungen wie Synkopen und dissoziativen Anfällen zur Untersuchung kamen. Die Tatsache, dass bei fast einem Viertel der Patienten das Syndrom zum Untersuchungszeitpunkt unklar war, bzw. eine nicht zum epileptischen Formenkreis gehörende Erkrankung zur Vorstellung im Spezialzentrum führte, mag überraschen. Der Grund liegt darin, dass Institutionen wie das Bonner epileptologische Zentrum häufig die letzte Instanz bei der Behandlung nicht eindeutig zu klassifizierender Anfallsvorkommnisse sind. So stellten auch Kellinghaus und Mitarbeiter fest, dass nicht-epileptische Anfallsvorkommnisse ein regelmäßiges Problem in Spezialzentren darstellen (Kellinghaus et al., 2004). Die große Anzahl von möglichen Differentialdiagnosen und mögliche internistische Zuordnung entsprechender Beschwerden erschweren, wie bereits erwähnt, zusätzlich die Diagnosestellung. Dazu kommt die Tatsache, dass diejenigen älteren Patienten, welche in Anstalten für betreutes Wohnen oder in Alten- und Pflegeheimen leben, häufig auch mit Antiepileptika behandelt werden, ohne dass hierfür eine konkrete Ursache im epileptischen Formenkreis vorliegt. Kellinghaus stellte fest, dass Patienten mit nicht-epileptischen Anfallsereignissen häufig mit Antikonvulsiva behandelt werden ( Garrard et al., 2003; Kellinghaus et al., 2004).

Zudem darf bei den Überlegungen nicht vernachlässigt werden, dass auch die Lebensumstände älterer Menschen die Diagnosestellung schwieriger werden lassen. Viele

ältere Patienten leben alleine, was eine Fremdanamnese des Anfallsgeschehens genauso erschwert wie die Feststellung der tatsächlichen Anfallsfrequenz. Hier kann ein stationärer Aufenthalt zur genaueren Dokumentation hilfreich sein. Wie bereits erwähnt, wurde ein großer Teil der Patienten (40%) im Laufe ihrer Behandlung im Spezialzentrum wenigstens einmal stationär aufgenommen.

Die Behandlung älterer Patienten wird zusätzlich durch mangelnde Compliance erschwert, welche nicht notwendigerweise durch Uneinsichtigkeit für die Notwendigkeit einer antiepileptischen Behandlung hervorgerufen wird, sondern durch die kognitive und motorische Beeinträchtigung der Betroffenen (Willmore, 1995).

Außerdem führt die Angst vor dem möglichen Auftreten von Nebenwirkungen zu einer geringeren Compliance der Patienten, was dann wiederum mit einer unbefriedigenden Anfallskontrolle einhergeht, so dass die Behandlungssituation als schlecht empfunden wird.

So stellt sich die Frage, ob die stetig wachsende Gruppe der älteren Patienten, welche bisher häufig mit altbewährten, aber keineswegs nebenwirkungsarmen Medikamenten wie *Phenytoin* oder *Phenobarbital* (Kwan und Brodie, 2004) behandelt wurden, von dem vermehrten Einsatz der Antiepileptika neuerer Generation wie *Levetiracetam*, *Lamotrigin* oder *Gabapentin* profitieren kann. Günstigere Nebenwirkungsprofile und geringere Beeinflussung anderer Medikamente sowie weniger Wechselwirkungen mit zusätzlich eingesetzten Antikonvulsiva legen dieses nahe (Rowan, 2000). Auch Pugh stellte in einer groß angelegten amerikanischen Studie fest, dass ältere Epilepsiepatienten häufig eine ungeeignete Medikation erhielten. Ein Großteil der Patienten wurde mit *Phenytoin* und *Phenobarbital* behandelt. Allerdings wurde *Phenytoin* bei den Patienten, die von Spezialisten behandelt wurden, weniger eingesetzt (Pugh et al., 2004). Obwohl die neueren Medikamente mittlerweile häufiger eingesetzt werden, bestehen bezüglich ihres Einsatzes gegenüber den klassischen Wirkstoffen jedoch weiterhin Zweifel, da Vergleichsstudien nur vereinzelt vorliegen und zwangsläufig Langzeitfolgedaten nicht vorhanden sind. Die Kosten moderner Medikamente liegen zudem im Vergleich zu den klassischen Antikonvulsiva deutlich höher.

#### Einzelheiten zur Monotherapie:

Die Patienten, welche an unserer Studie teilnahmen, erhielten im Rahmen der Monotherapie sowohl Antikonvulsiva neuer Generation als auch klassische Medikamente. Neben *Lamotrigin*, welches mit 28% am häufigsten verwendet wurde, kamen *Carbamazepin* (20%),

*Gabapentin* (18%) und *Valproat* (13%) zum Einsatz. Weiterhin spielten *Phenytoin* (10%) und *Oxcarbazepin* (7%) eine Rolle. *Levetiracetam* (3%) und *Topiramat* (1%) wurden seltener eingesetzt, wobei diese Wirkstoffe in Deutschland noch gar nicht bzw. erst seit kurzem zur Monotherapie zugelassen sind. So wurden bei über der Hälfte der Patienten bereits neue Wirkstoffe eingesetzt. Dieser Anteil könnte wahrscheinlich größer sein, wenn man davon ausgeht, dass viele Patienten, die mit klassischen Antikonvulsiva behandelt werden, auch von solchen neuerer Generation profitieren könnten. Es ist jedoch zu beachten, dass der Wille zur Umstellung ihres Medikamentenregimes bei älteren Patienten trotz der Aussicht auf eine Verbesserung ihres Zustands seltener vorhanden ist.

Wie bereits erwähnt, kamen bei unserer Studie sowohl klassische Antikonvulsiva als auch solche moderner Generation zum Einsatz. Auf Letztere soll hier ein besonderes Augenmerk gelegt werden.

***Lamotrigin*** wird insgesamt eine gute Wirksamkeit bestätigt (Burstein, 1995). Das Medikament wird auch bei älteren Patienten erfolgreich eingesetzt (Brodie, 1999; Pryor, 2002; Ramsay, 2004). Die Nebenwirkungen von LTG umfassen u.a. Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerz, Nystagmus, Ataxie und gastrointestinalen Beschwerden, Exanthem, allergische Reaktion, Reizbarkeit, Blutbildveränderungen, Aggressivität, Schlaflosigkeit und Tremor. LTG wird im Vergleich zu CBZ bei älteren Patienten bei neu auftretender Epilepsie besser toleriert und sein kognitives Profil ist günstiger (Bergey, 2004). In unserer Studie kam LTG bei 20 Patienten zum Einsatz, wobei in einem Fall (5%) keine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte.

***Gabapentin*** wird ebenso eine gute Wirksamkeit bestätigt (Beydoun, 1999). Das Medikament wird auch bei älteren Patienten erfolgreich eingesetzt (Brodie, 1999; Pryor, 2002; Ramsay, 2004). Die Nebenwirkungen von GBP umfassen u.a. Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerz, Nystagmus, Ataxie und gastrointestinalen Beschwerden, Nervosität, Gewichtszunahme, depressive Verstimmung und Myoklonien. Das kognitive Profil von GBP ist im Vergleich zu CBZ besser (Bergey, 2004). In unserer Studie wurden 13 Patienten mit GBP behandelt, wobei 92 % anfallsfrei wurden und in einem Fall diesbezüglich keine Daten vorlagen.

Auch ***Levetiracetam*** wird eine gute Wirksamkeit bestätigt (Leppik et al., 2003; Shorvon und Rijckevorsel, 2002). Das Medikament wird auch bei älteren Patienten erfolgreich eingesetzt, war allerdings zum Untersuchungszeitpunkt in Deutschland noch nicht als Monotherapie

zugelassen. Die Nebenwirkungen von LEV umfassen u.a. Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerz, Nystagmus, Ataxie und gastrointestinalen Beschwerden, Exanthem, Blutbildveränderungen und psychiatrische Auffälligkeiten wie Aggression und Nervosität. Letztere treten allerdings bei älteren Patienten nicht häufiger auf als bei den übrigen (Bergey, 2004). Dennoch erfordert dies eine gründliche Beobachtung derjenigen Patienten, welche zu psychiatrischen Störungen neigen (Shorvon und van Rijckevorsel, 2002). Doch wegen des insgesamt günstigen Nebenwirkungsprofils ist der Einsatz von LEV bei älteren Patienten trotzdem geeignet (Cramer et al., 2003). In unserer Studie wurden zwei Patienten mit erfolgreich mit LEV behandelt.

**Oxcarbazepin** wird ebenfalls eine gute Wirksamkeit bestätigt (Sachdeo et al., 2001; Beydoun et al. 2003). Es wird auch bei älteren Patienten erfolgreich eingesetzt (Kutluay et al., 2003). Verglichen zu CBZ wird es besser toleriert, da es weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten hat. Die Nebenwirkungen von OXC umfassen u.a. Müdigkeit, Schwindel, Tremor, gastrointestinalen Beschwerden, depressive Verstimmung und Konzentrationsstörungen, Hyponatriämie, Exanthem, Blutbildveränderungen, Kopfschmerz, Gedächtnisstörung, kardiale Arrhythmien, Ataxie und Nystagmus. Die kognitiven Nebenwirkungen sind stärker ausgeprägt als bei den übrigen neuen Antikonvulsiva (Bergey, 2004). In unserer Studie wurden fünf Patienten mit OXC behandelt, wobei einer (20%) nicht anfallsfrei wurde.

**Topiramate** wird eine gute Wirksamkeit bestätigt. Die Nebenwirkungen von TPM umfassen u.a. Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerz, Nystagmus, Ataxie und gastrointestinalen Beschwerden Nephrolithiasis, Parästhesien, Gewichtsabnahme, depressive Verstimmung und Sprachverlangsamung. Insbesondere die potentiellen kognitiven Nebeneffekte sollten bedacht werden. In unserer Studie wurde ein Patient mit TPM behandelt. Er wurde nicht anfallsfrei.

Weder **Vigabatrin** noch **Tiagabin** wurden bei Patienten eingesetzt, welche an unserer Studie teilnahmen. Der Einsatz von VGB kann zu gravierenden nicht reversiblen Gesichtsfelddefekten führen (Johnson et al., 2000). So ist bei der Verwendung dieses Medikaments speziell bei älteren Patienten besondere Vorsicht geboten. TGB kann vermehrt zu Depressionen führen und seine pharmakokinetischen Eigenschaften lassen keine besonderen Vorteile bei älteren Patienten erkennen (Snel et al., 1997). Beide Medikamente haben daher für den Einsatz bei älteren Patienten keine oder nur eine sehr eingeschränkte Berechtigung.

Weiterhin kamen in unserer Studie die klassischen Antikonvulsiva *Carbamazepin*, *Phenytoin* und *Valproat* bei der monotherapeutischen Behandlung zum Einsatz. Das Nebenwirkungsspektrum dieser Medikamente ist weitgefächert und umfasst u.a. Schwindel, Übelkeit, Doppelbilder, Ataxie, Erbrechen, Müdigkeit, kognitive Einbußen, Tremor, gastrointestinale Beschwerden, Exanthem, depressive Verstimmungen, Blutbildveränderungen und Kopfschmerzen. Speziell bei *Carbamazepin* kommen Blutbildveränderungen, Hyponatriämie, Kollagenosen, Hepatitis und Bradykardie hinzu. Bei *Phenytoin* handelt es sich bei den speziellen Nebenwirkungen um allergische Reaktion, proarrhythmische Aktivität, Gingivahyperplasie, Polyneuropathie, Hypotonie, Osteomalazie und irreversible Kleinhirnatrophie. Bei *Valproat* kommen zu den oben genannten Nebenwirkungen der klassischen Antikonvulsiva im speziellen Gerinnungsstörungen, Pankreatitis, Gewichtszunahme, Hypothermie, Enzephalopathie und polyzystisches Ovariensyndrom hinzu (Wolf u.a., 2003; Schmidt und Elger, 2002). 86% der Patienten, welche mit CBZ behandelt wurden, wurden anfallsfrei. Bei der Verwendung von VPA konnte in 78% der Fälle eine Anfallsfreiheit erreicht werden, bei PHT in 86%.

Es bleibt zu bemerken, dass weiterhin gerne auf die altbewährten Medikamente zurückgegriffen wird, wobei auch den klassischen Antikonvulsiva wie z.B. *Valproat* ein weitgefächertes Wirkungsspektrum nach wie vor nicht abgesprochen werden kann (Davis et al., 1994; Stephen, 2003).

In unserem Kollektiv waren *Lamotrigin*, *Carbamazepin* und *Gabapentin* die am häufigsten zur Monotherapie eingesetzten Medikamente.

Insgesamt wurden 87% der mit Monotherapie behandelten Patienten anfallsfrei. Dieses Ergebnis ist mit einer Studie vergleichbar, die bei der Verwendung von Monotherapien eine Anfallsfreiheit von 84% erreichte (Brodie, 2003). Es zeigt sich somit, dass eine epileptische Erkrankung mit Hilfe einer medikamentösen Monotherapie mit großer Wahrscheinlichkeit erfolgreich zu behandeln ist. Für die einzeln eingesetzten Antikonvulsiva zeigte sich für die Gruppe mit einer ausreichend großen Fallzahl (CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, VPA) ein Trend zugunsten der modernen Medikamente hinsichtlich der Anfallsfreiheit (92% versus 83%).

Nach wie vor gibt es jedoch keine verbindlichen Richtlinien für den Einsatz bestimmter Medikamente oder einheitliche Empfehlungen, ob und wann der Ersatz eines neuen Antikonvulsivums dem eines alten vorzuziehen ist. Allerdings scheint die Effizienz neuerer Medikamente bei besserer Verträglichkeit nachgewiesen, obwohl zu wenig direkte

Vergleichsstudien vorliegen (La Roche und Helmers, 2004). Es scheint sich herauszukristallisieren, dass neben *Lamotrigin* hier auch *Gabapentin*, *Topiramate*, *Levetiracetam* und eingeschränkt *Oxcarbazepin* empfohlen werden (Willmore, 2000; Ferrendelli et al., 2003; Tomson, 2004). Das Bonner Spezialzentrum folgt dabei den neuesten Erkenntnissen und, wie oben beschrieben, kommen die modernen Antikonvulsiva vermehrt erfolgreich zur Verwendung. Da häufig Patienten vorstellig werden, deren Erkrankung schwer behandelbar scheint, ist die Etablierung neuer Therapieoptionen besonders wichtig.

#### Einzelheiten zur Polytherapie:

Für die Polytherapie ergibt sich aus der Vielfalt der Therapieschemata, dass die Auswahl einer passenden Therapie für den einzelnen Patienten schwierig ist.

So erhielten von 89 mit Polytherapie behandelten Patienten 49 ein individuelles Therapieschema. Es wurden insgesamt 65 Mehrfachschemata verwendet, von denen nur 15 mehrmals zum Einsatz kamen: Am häufigsten wurde davon die Kombination von LEV und LTG verwendet, wobei LEV erst im Jahre 2000 in Deutschland zugelassen wurde. LEV mag daher in unserer Patientengruppe überrepräsentiert scheinen. Aber da in Deutschland noch keine Zulassung als Monotherapie vorlag, kam LEV vorläufig nur in Mehrfachschemata zum Einsatz. Und in diesem Rahmen ist es von besonderem Interesse für ein Spezialzentrum, neue Wirkstoffe nach ihrer Markteinführung vermehrt einzusetzen. Wegen des günstigen Nebenwirkungsprofils des Wirkstoffs erhofft man sich insbesondere bei Patienten, welche schon viele Medikamente erfolglos ausprobiert haben, die Möglichkeit einer neuen Therapieoption. Die Eigenschaften des Medikaments sprechen für dessen gute Einsetzbarkeit (Shorvon und von Rijkevorsel, 2002; Leppik et al., 2003).

Bei der großen Vielfalt der polytherapeutischen Medikamentenschemata, welche in der Bonner epileptologischen Klinik Verwendung fanden, kamen ältere Antikonvulsiva ebenso wie solche neuerer Generation zum Einsatz. Einheitliche Therapieschemata lagen nur in kleinen Fallzahlen vor, so dass für die isolierten Therapieschemata keine statistischen Aussagen gemacht werden können. Es scheint sich anzudeuten, dass sowohl klassische als auch moderne Medikamente bei der Behandlung der älteren Patienten mit Epilepsie ihre Berechtigung finden. In unserer Studie enthielten die 40 Polytherapien, welche öfter als einmal verwendet wurden, am häufigsten LEV, CBZ und LTG. Damit wurden zwei moderne und ein klassischer Wirkstoff am häufigsten eingesetzt. Wobei hier wiederum darauf



verwiesen werden muss, dass LEV aufgrund seiner neuen Zulassung noch häufiger eingesetzt wird, um Behandlungsergebnisse zu verifizieren.

Insgesamt wurden 83% der mit Polytherapie behandelten Patienten anfallsfrei. Für die einzelnen eingesetzten Antikonvulsiva zeigte sich für die Gruppe mit einer ausreichend großen Fallzahl (LEV, CBZ, PHT, VPA, TPM, GBP, LTG, CLB, PB) kein Trend zugunsten der modernen oder klassischen Wirkstoffe hinsichtlich der Anfallsfreiheit (82 % versus 80%).

So ist das Modell der Polytherapie trotz der Schwierigkeiten, welche die Kombination von verschiedenen Wirkstoffen mit sich bringt, ein probates Mittel zur Behandlung der Epilepsie. In einer Studie blieben 56% der behandelten Patienten wenigstens ein Jahr anfallsfrei und dabei nahmen 21% mehr als ein Antikonvulsivum ein (Stephen und Brodie , 2002). Studien, die sich diesbezüglich mit älteren Patienten beschäftigen, lagen nicht vor. Die Erfolgsquote der Polytherapien war bei unserer Studie jedoch höher. Allerdings betrachteten wir auch Patienten, die schon lange erfolgreich mit bestimmten Medikamentenkombinationen behandelt wurden. Nur die Wenigsten erhielten eine völlig neue Mehrfachtherapie.

Unsere Untersuchungen bezüglich der Verwendung von Mono- und Polytherapie ergänzten wir durch eine Subgruppenanalyse derjenigen Patienten, welche wegen symptomatischer oder kryptogener Epilepsie behandelt wurden.

Unter der Verwendung von Monotherapie wurden bei den Betroffenen mit symptomatischer Epilepsie 85% der Patienten anfallsfrei. Bei denjenigen mit kryptogener Epilepsie war dies bei 100% der Fall. Während bei erstgenannten mit CBZ ein klassisches Antikonvulsivum das am häufigsten verwendete war (28%), lag sein Anteil bei den Betroffenen mit kryptogener Epilepsie lediglich an dritter Stelle (14%). Hier wurden über 60% der Patienten mit GBP oder LTG behandelt.

Die Therapieergebnisse bei der Verwendung von Polytherapie zeigten ähnliche Erfolgsquoten. Bei der Behandlung der symptomatischen Epilepsie wurden 87% der Behandelten anfallsfrei. Hier war LEV das am häufigsten verwendete Antikonvulsivum, gefolgt von CBZ. Bei den Patienten mit kryptogener Erkrankungsform wurden 85% der Behandelten anfallsfrei. Das am häufigsten verwendete Antikonvulsivum war in diesen Fällen CBZ. Bei beiden Syndromen zeigte sich eine solche Varianz der polytherapeutischen Medikamentschemata, dass keine Trends festzustellen waren.

Es bleibt zu bemerken, dass die Erfolgschancen bei der Behandlung symptomatischer Epilepsie (83%) und der kryptogenen Erkrankungsform (92%) insgesamt als gut einzuordnen

sind. In der Studie von Kalita, in der verschiedene Syndrome auf einjährige Anfallsfreiheit hin untersucht wurden, wurden 75% der Untersuchten anfallsfrei. Über zwei Drittel dieser Patienten wurden mit Monotherapie behandelt. Bei den Untersuchten mit idiopathischer und symptomatischer Epilepsie wurde in 79% der Fälle eine Anfallsfreiheit erreicht, bei denjenigen mit kryptogener Erkrankungsform war dies bei etwa der Hälfte der Fall (Kalita et al., 2005). Obige Ergebnisse sind mit denen unserer Studie im Detail jedoch schwer zu vergleichen, da es sich bei den Untersuchten nicht um ältere Patienten im Speziellen handelte und in unserer Studie die Betroffenen nicht speziell auf einjährige Anfallsfreiheit hin untersucht wurden. Das insgesamt gute Ergebnis steht jedoch in Einklang mit dem Therapieerfolg, den wir in unserer Untersuchung der oben genannten Patientengruppe feststellen konnten. Stephen und Mitarbeiter untersuchten ebenfalls das Therapieergebnis bei verschiedenen Epilepsiesyndromen. Sie kamen zu dem Schluss, dass bezüglich der erreichten Anfallsfreiheit keine großen Unterschiede zwischen kryptogener und symptomatischer Epilepsie (56% und 58%) zu finden waren (Stephen et al., 2001). Dieses Ergebnis stimmt mit den Schlussfolgerungen überein, die sich aus unseren Daten ergaben. Untersuchungen, die sich speziell mit älteren Patienten beschäftigten, lagen nicht vor.

Die Frage, ob nach Versagen eines einzelnen Medikaments eher ein anderes Antikonvulsivum in Monotherapie eingesetzt oder doch ein Versuch mit einer Mehrfachmedikation unternommen werden sollte, wird kontrovers diskutiert. So kann mit einem einzelnen Medikament teilweise keine zufriedenstellende Anfallskontrolle erreicht werden, obwohl eine Monotherapie Methode erster Wahl bei neu auftretender Epilepsie sein sollte. Aus diesem Grund wird im Verlauf der Behandlung eine Polytherapie in Betracht gezogen (Leppik, 2000). Beghi und Mitarbeiter zeigten, dass sich sowohl bezüglich des Therapieergebnisses als auch hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen für alternative Monotherapien und ergänzende Therapien ähnliche Ergebnisse zeigen (Beghi et al., 2003). Studien, welche sich mit älteren Patienten beschäftigten, lagen nicht vor.

Doch insbesondere bei älteren Patienten sollte eine Monotherapie angestrebt werden, denn deren Vorteile sind weithin akzeptiert: der Einsatz eines einzelnen Medikaments minimiert das Risiko einer Intoxikation, erleichtert die Beurteilung der Medikamentenwirkung, verhindert Medikamentenwechselwirkungen und verbessert eventuell die Compliance des Patienten (Perucca, 1997).

In unserem Patientenkollektiv war ein direkter Vergleich von alternativer Monotherapie und Mehrfachkombinationen aufgrund der lediglich retrospektiv erhobenen Daten nicht möglich. Es wurde jedoch in unserer Untersuchung deutlich, dass das Finden einer wirksamen Therapieform häufig mehrere Versuche benötigte. Insgesamt 59% aller untersuchten Patienten waren bereits vorbehandelt. Von denjenigen, die sich einer medikamentösen Behandlung unterzogen, waren 67% vorbehandelt, insgesamt 39% der Betroffenen mit mehreren und 28% mit einem anderen Medikament. Von den übrigen war die antikonvulsive Therapie bei 25% der Patienten immer gleich geblieben. Hierbei handelte es sich bei einem Großteil (73%) um Monotherapien mit *Carbamazepin*, *Valproat* und *Lamotrigin*. Mit *Carbamazepin* und *Valproat* sind hier zwei klassische Antikonvulsiva genannt, die in vorliegender Studie mit großem Erfolg bei der Monotherapie eingesetzt wurden. Dies ist ein indirekter Hinweis, dass initiale Monotherapie mit CBZ, VPA oder LTG erfolgversprechend ist.

#### **4.4 Begleiterkrankungen und Komedikation**

Die Begleiterkrankungen der Patienten unseres Kollektivs waren äußerst vielfältig. Nur 4% der untersuchten 193 Patienten gaben an, an keiner weiteren Erkrankung außer der Epilepsie zu leiden. Viele Patienten litten an mehreren der aufgeführten Beschwerden und Erkrankungen, wobei vaskuläre Erkrankungen bei beinahe zwei Drittel (65%) der Patienten auftraten. Über ein Drittel der untersuchten Patienten (35%) berichtete von Stoffwechselerkrankungen. 15% der Patienten litten an Erkrankungen des Verdauungstrakts und jeder 10. hatte im Laufe seines Lebens eine Tumorerkrankung durchlitten. 9% der Betroffenen klagten über eine Polyneuropathie und 9% über Lungenerkrankungen. Des weiteren traten bei jeweils 5% der Patienten Wirbelsäulen- und Schlafsymptomaten auf und jeweils weitere 4% litten an Osteoporose und allergischen Medikamentenunverträglichkeiten. Drei der untersuchten Patienten waren im Laufe ihres Lebens bereits kardiopulmonal reanimiert worden.

Gaitatsis und Mitarbeiter kamen in einer Studie von 2004 zu dem Schluss, dass das Risiko von somatischen Störungen bei Patienten mit Epilepsie allgemein erhöht ist. Meningiome und neurodegenerative Erkrankungen wie Demenz, Alzheimer und Parkinson traten bei älteren Patienten vermehrt auf. Außerdem wurde ein höheres Auftreten von oberen gastrointestinalen Blutungen, vaskulären Erkrankungen, Frakturen, Lungenentzündungen und chronischen Lungenerkrankungen sowie Diabetes festgestellt (Gaitatsis et al., 2004).

Die meisten der genannten Erkrankungen spielten auch bei den Patienten unseres Kollektivs, wie oben beschrieben, eine wichtige Rolle. Die Vielfalt von Erkrankungen, die im höheren Alter vorkommen, ist jedoch zu groß, um eindeutige Schwerpunkte feststellen zu können. Die Größe der untersuchten Gruppe reicht kaum aus, um ein befriedigendes repräsentatives Bild aller Begleiterkrankungen älterer Epilepsieerkrankten zu erhalten.

In letztgenannter Studie gehen Gaitatsis und Mitarbeiter auch von einem zweifach erhöhten Risiko für Epilepsieerkrankte aus, an psychischen Begleiterscheinungen zu erkranken. Devinsky stellt die Tatsache fest, dass derartige Erkrankungen regelmäßig auftreten, jedoch häufig nicht diagnostiziert und so die entsprechenden Therapiemöglichkeiten nicht wahrgenommen werden (Devinsky, 2003).

Innerhalb unseres Kollektivs litten 25% der Patienten an Depressionen, bei weiteren 4% bestand der Verdacht darauf. Die Schwierigkeit bei der Einordnung einer depressiven Entgleisung besteht allerdings darin, eine direkte Verbindung zwischen einer antiepileptischen medikamentösen Therapie und dem Auftreten der depressiven Störung zu finden.

Das Krankheitsbild der Depression kann auch unabhängig von der Epilepsie auftreten, nämlich als Nebenwirkung eines Antikonvulsivums, psychoreaktiv sein oder aber die gleiche ursächliche Erkrankung wie die Epilepsie haben.

Es bleibt also zu beachten, dass eine depressive Störung auch schon vor Beginn der Behandlung bestanden haben kann. Insbesondere der ältere Patient fürchtet, nach neu aufgetretener Epilepsie eine ungünstige Veränderung seiner Lebensumstände zu erleiden. Dieses kann ebenso wie Nebenwirkungen in Form einer depressiven Verstimmung zu einer Beeinträchtigung der Gefühlslage führen (Bourgeois, 2004).

Für beinahe alle antikonvulsiven Medikamente wurden Depressionen als mögliche Nebenwirkungen beschrieben und auch die Antikonvulsiva der neuen Generation sind hiervon betroffen. So sind entsprechende Nebenwirkungen bei *Lamotrigin* (Polselli et al., 1998), *Levetiracetam* (Shorvon und van Rijckevorsel, 2002), *Topiramat* (Trimble et al., 2000), *Tiagabin* (Trimble et al., 2000), *Felbamat* (MacConnell et al., 1996) und *Vigabatrin* (Ring et al., 1993; Trimble et al., 2000) zu beachten.

Hier gilt es, sich durch genaue Diagnostik, welche besonders die zeitliche Beobachtung des Auftretens der Störung betrifft, einen Überblick bezüglich der Form der Erscheinungen zu verschaffen.

Boylan und Mitarbeiter stellten fest, dass der Diagnose und Behandlung der Depression eine besonders wichtige Rolle zukommt, da die untersuchten Patienten ihren Lebensstandard nach der Anfallssituation ebenso wie nach dem Auftreten von Depressionen beurteilten. Die

Häufigkeit von Depressionen bei Patienten mit pharmakotherapieresistenter Epilepsie wird hier mit 34% angegeben und nur 17% der Patienten unterzogen sich einer antidepressiven Therapie. So schlugen die Autoren in diesen Fällen vor, die Behandlung der Depression in den Vordergrund zu stellen und bei der antikonvulsiven Behandlung besonderes Augenmerk auf Depressionen als Nebenwirkung zu legen (Boylan et al., 2004).

Zusätzlich dazu berichteten in Bonn 13% der Patienten von andersartigen psychischen Begleiterkrankungen. Drei von ihnen litten an Angstzuständen und einer an einer histrionischen Persönlichkeitsstörung. Es gibt Studien, die belegen, dass ältere Personen allgemein anfälliger für Depressionen und Angststörungen sind (Baker et al., 2001). Zu beachten ist, dass Verhaltensauffälligkeiten bei einzelnen entsprechend veranlagten Patienten exazerbieren können, da die sedierenden Nebeneffekte bei einigen neuen Antiepileptika im Gegensatz zu den klassischen Substanzen nicht auftreten.

Dieser Aspekt wirkt sich jedoch im Allgemeinen für die übrigen Patienten vorteilhaft aus, insbesondere bei *Lamotrigin* (Beran und Gibson, 1998; Deverajan und Dursun, 2000) und *Levetiracetam* (French et al., 2001).

Die klassischen Antikonvulsiva *Carbamazepin* und *Valproat* haben dabei neben einigen neuen Antiepileptika Bedeutung in der psychiatrischen Therapie, vor allem in Fällen von affektiven Störungen erlangt (Gilmer, 2001; Macdonald und Young, 2002; Yatham et al., 2002). Bei den modernen Antikonvulsiva ist *Lamotrigin* zur Behandlung bestimmter psychischer Erkrankungen wie bipolarer Depression zugelassen (Bergey, 2004).

Begleitmedikation und dadurch auftretende Komplikationen bei der medikamentösen Behandlung stellen innerhalb der antikonvulsiven Behandlung älterer Patienten eine beachtliche Schwierigkeit dar (Ramsay et al., 2004).

In unserer Studie wurden 60% der untersuchten Patienten zusätzlich zu ihrer antiepileptischen Medikation wegen anderer Erkrankungen medikamentös behandelt. Da nicht wenige der Antikonvulsiva die Wirkung anderer Medikamente verändern oder umgekehrt in ihrer Wirkung durch andere Wirkstoffe beeinflusst werden, spielt diese Überlegung bei der Festsetzung einer antikonvulsiven Therapie für den älteren Patienten eine zentrale Rolle.

Ein gewichtiger Vorteil der modernen Wirkstoffe liegt in dem geringeren Vorkommen von Wechselwirkungen, welche bei den Antikonvulsiva der älteren Generation teilweise sehr ausgeprägt sind. Neben Veränderungen der Leberenzyme beruhen die Interaktionen der klassischen Antikonvulsiva auf Wechselwirkungen bei der Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal, der Proteinbindung und der Verteilung in den verschiedenen Organen (Krämer, 2004).

Leberenzyminduktoren wie *Carbamazepin*, (*Oxcarbazepin*), *Phenytoin* und *Phenobarbital* haben ein hohes Risiko der Medikamenteninteraktion, da durch sie in der Leber metabolisierte Medikamente vermehrt abgebaut werden und somit gegebenenfalls unwirksam werden können. Dies gilt u.a. auch für CBZ selbst, welches ebenfalls in der Leber metabolisiert wird, was das Phänomen der Autoinduktion erklärt.

Leberenzyminhibitoren wie *Valproat* hingegen bremsen den Abbau lebermetabolisierter Medikamente und führen somit zur Wirkverstärkung und gegebenenfalls zu Nebenwirkungen. Dies gilt insbesondere auch bei der Kombination LTG und VPA.

Antikonvulsiva mit einer hohen Plasmaeiweißbindung, wie *Carbamazepin*, *Phenytoin*, *Valproat* und *Tiagabin*, konkurrieren mit anderen plasmaeiweißgebundenen Medikamenten. Dies kann je nach Komedikation zur Wirkverstärkung (wirksamer freier Anteil) oder –minderung (unwirksamer freier Anteil) der Komedikation führen. Eine Zunahme des freien Anteils von PHT führt zu vermehrten Nebenwirkungen. Auch für Wirkstoffe mit einer Plasmaeiweißbindung zwischen 40% und 60% (OXC, PB, LTG) besteht ein potentiell Risiko einer Medikamenteninteraktion.

Antikonvulsiva, die in der Leber metabolisiert werden, wie z.B. *Carbamazepin* und *Lamotrigin*, können durch Leberenzyminduktoren beeinflusst werden. Diese Interaktion ist insbesondere bei der antikonvulsiven Polytherapie zu berücksichtigen. Hier gilt es weiterhin, bei Vorliegen einer Leberinsuffizienz eine Dosisanpassung vorzunehmen. Dies gilt ebenso bei Antikonvulsiva, deren Clearance vorwiegend hepatisch ist (z.B. CBZ, PHT, PB, VPA, OXC, TGB, LTG, LEV). Eine Dosisanpassung muss ebenso bei niereninsuffizienten Patienten vorgenommen werden, die Antikonvulsiva einnehmen und deren Clearance vorwiegend renal ist, wie z.B. bei GBP.

Bei *Carbamazepin* muss auch die, insbesondere für ältere Patienten, bedrohliche Gefahr einer Hyponatriämie bedacht werden. Eine Komedikation mit natriudiuretischen Medikamenten ist dringend zu vermeiden, ebenso wie bei *Oxcarbazepin*. Unter *Lamotrigin* muss auf auftretende Hauterscheinungen Rücksicht genommen werden. Bei *Gabapentin* sind kaum Interaktionen mit anderen Medikamenten bekannt. Antazida verringern jedoch seine Resorption. *Topiramate* ist bei Nierensteinen oder einer entsprechenden Disposition nicht zu verwenden. Die Gefahr der potentiellen kognitiven, jedoch reversiblen Defizite muss mit den Patienten im Vorfeld besprochen werden. *Levetiracetam* zeichnet sich durch ein sehr geringes Potential für pharmakokinetische Wechselwirkungen aus (Cereghino et al., 2000; Shorvon et al., 2000; Ben-Menachem und Falter, 2000), so dass es für ältere Patienten einen gewissen Vorteil im

Hinblick auf eine stattfindende Begleitmedikation bietet. Die unter LEV beschriebenen aggressiven Verhaltensweisen scheinen bei älteren Patienten nicht vermehrt aufzutreten. *Vigabatrin* sollte aufgrund der potentiell auftretenden irreversiblen Gesichtsfelddefekte nach Möglichkeit nicht eingesetzt werden.

*Gabapentin* bietet den Vorteil, dass es im Gegensatz zu manchen anderen Antikonvulsiva relativ rasch aufdosiert werden kann (Bourgeois, 2004; Fröscher et al., 2004).

*Pregabalin* ist 2004 in Deutschland zugelassen worden und gilt bei der ergänzenden Behandlung von refraktären partiellen Anfällen als hocheffektiv (Brodie, 2004). Es verändert die Spiegel anderer Antikonvulsiva wie CBZ, PHT, LTG und VPA nicht und wird von diesen umgekehrt in seiner Serumkonzentration ebenfalls nicht beeinflusst. In Kombination zeigt es sich gut verträglich (Brodie et al., 2005). Es findet keine Beeinflussung der Leberenzyme statt. Als Nebenwirkungen zeigen sich Somnolenz, Schwindel, Ataxie, Diplopie und Gewichtszunahme (Arroyo et al., 2004). Daten, die speziell ältere Patienten betreffen, lagen nicht vor.

*Zonisamid* ist seit 2005 in Deutschland zugelassen und ihm wird bei partiellen refraktären Anfällen gute Wirksamkeit und Verträglichkeit als ergänzendes Antikonvulsivum bescheinigt (Brodie et al., 2005; Sackellares et al., 2004). Newmark und Dubinsky stellten dies auch für die Verwendung als Monotherapeutikum in einigen Fällen fest (Newmark und Dubinsky, 2004). ZNS ist bei Nierensteinleiden nicht zu verwenden. Es findet eine additive Sedation statt, allerdings zeigen sich keine Interaktionen mit CBZ, PHT oder VPA. Ebenso wird ZNS auch durch diese Medikamente nicht pharmakokinetisch beeinflusst (Ragueneau-Majlessi et al., 2005; Levy et al., 2005). Im Alter muss wegen der verringerten Kreatininclearance die Dosis reduziert werden. Als Nebenwirkungen zeigen sich Schwindel, Schläfrigkeit, Ataxie, verlangsamtes Denken und Sprechen, Nervosität, Gewichtsabnahme, Parästhesien, Kopfschmerzen, Nierensteine, psychotische Episoden und Hypohydrosis. Es hat mehr kognitive Nebeneffekte als andere moderne Antikonvulsiva, ist aber trotzdem bei einigen älteren Patienten gut einsetzbar (Bergey, 2004).

#### **4.5 Nebenwirkungen**

Bei älteren Patienten kommt es durch verschiedene organische Veränderungen, wie einer verringerten Proteinbildung und einer verminderten Nierenfunktion, zu einer veränderten Pharmakokinetik und einer Akkumulation des Wirkstoffs, wodurch das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen erhöht ist. Der Serumspiegel der Antikonvulsiva kann bei

konstanter Tagesdosis und konstantem Körpergewicht allein aufgrund der veränderten Kinetik ansteigen oder es kann ein steigender freier nicht proteingebundener Anteil zu toxischen Nebenwirkungen führen (Dawling und Crome, 1989; Willmore 1995). Außerdem treten diese schon bei niedrigeren Medikamentenspiegeln auf, da sich beim älteren Patienten der Wirkungsort des Antikonvulsivums im Zuge des physiologischen Alterungsprozesses verändert.

So kann ein Vorteil neuerer Antikonvulsiva im selteneren Auftreten von Nebenwirkungen gesehen werden, was eine wichtige Rolle spielt, da ältere Patienten empfindlicher gegenüber den zentralen und systemischen Begleiterscheinungen der Antikonvulsiva sind (Read et al., 1998). Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen gehört die Verschlechterung der kognitiven Leistungen, wobei neuere Antikonvulsiva bezüglich dieses Punkts in der Gruppe der älteren Patienten noch ungenügend untersucht sind (Motamedi und Meador, 2004). Trotzdem zeigte sich in einer Studie, dass die kognitiven Nebenwirkungen beim Einsatz von *Lamotrigin* verglichen mit *Carbamazepin* bei dem neuen Antikonvulsivum geringer waren. Die Wirksamkeit beider Medikamente war vergleichbar, während *Lamotrigin* zusätzlich besser vertragen wurde (Brodie et al., 1999). Dieses untermauert, wie oben bereits erwähnt, dass der Einsatz von *Lamotrigin* bei älteren Patienten günstig scheint. Es gibt sogar Angaben, die besagen, dass die kognitiven Leistungen durch den Einsatz von *Lamotrigin* in einigen Fällen im Vergleich zu den klassischen Antikonvulsiva wieder verbessert werden können (Aldenkamp und Baker, 2003). Eine Studie von Meador, die sich mit älteren Patienten beschäftigt, bestätigt ebenfalls den Vorteil der Verwendung von LTG gegenüber CBZ bezüglich der kognitiven Nebeneffekte (Meador et al., 2001).

In unserer Studie berichteten etwa ein Fünftel der Patienten von auftretenden Nebenwirkungen, wobei es sich vermehrt um Tagesmüdigkeit, Schwindel und Tremor handelte. Bei zwei Patienten traten Magenprobleme auf. Vereinzelt traten Hautveränderungen, Reizbarkeit, Gewichtszunahme, Antriebslosigkeit, Kopfschmerzen, Libidoverlust, Gleichgewichtsstörungen, Übelkeit und nächtliches Herzrasen auf. Acht Patienten klassifizierten ihre Nebenwirkungen nicht näher. Einzelne Nebenwirkungen werden besonders mit bestimmten Wirkstoffen in Verbindung gebracht. So ist auftretende Müdigkeit eine bekannte Begleiterscheinung beim Einsatz von CBZ. Die Situation betroffener Patienten könnte also durch den Einsatz moderner Medikamente, bei denen diese Nebenwirkung nicht bekannt ist, verbessert werden.

Von den monotherapeutisch Behandelten klagten 18% über Nebenwirkungen. Es zeigten sich vermehrt Nebenwirkungen bei OXC (60%) und PHT (34%). In der LTG-Gruppe waren



unerwünschte Arzneimittelwirkungen besonders selten (5%). Bei den polytherapeutisch behandelten Patienten bestanden bei 24% Nebenwirkungen. Es zeigten sich bei den Kombinationen, die LEV, CBZ, VPA, TPM oder PHT enthielten, zwischen 26% und 33% Nebenwirkungen (wobei lediglich Antikonvulsiva, die in ausreichender Fallzahl vorkamen, berücksichtigt wurden). LTG-Kombinationen hatten nur in 12% der Fälle Nebenwirkungen, GBP in 38%. Aufgrund der kleinen Fallzahl in den einzelnen Kombinationen war eine eigentliche statistische Auswertung nicht möglich, es zeigte sich jedoch ein Trend zugunsten von LTG.

Einzelne Studien legen außerdem nahe, dass die älteren Patienten häufig mit nebenwirkungsreichen Antikonvulsiva wie den klassischen *Phenytoin* und *Phenobarbital* behandelt werden, welche potentiell wegen ihrer Wirkungsprofile bei dieser Altersgruppe weniger zur Therapie geeignet sind als solche neuer Generation. Es wird vorgeschlagen, eine neu diagnostizierte Epilepsie bei älteren Patienten mit *Gabapentin*, *Lamotrigin*, *Levetiracetam* oder *Topiramate*, also Antikonvulsiva neuer Generation, zu behandeln. *Oxcarbazepin* wird nur eingeschränkt empfohlen (Pugh et al., 2004; Ferrendelli et al., 2003; Tomson, 2004; Willmore, 2000).

Mehr als ein Drittel der untersuchten Patienten (38%) berichteten über Gedächtnisstörungen, wobei bei der betrachteten Patientengruppe nicht nur etwaige Nebenwirkungen der antikonvulsiven Therapie hierfür ursächlich sein könnten. Auch der physiologische Alterungsprozess, der mit einer gewissen Verschlechterung der gedanklichen Fähigkeiten einhergeht, oder differentialdiagnostische Erkrankungen wie die Alzheimer-Krankheit, das Parkinson-Syndrom oder Demenz, können bei den älteren Patienten eine Rolle spielen (Rohkamm, 2003). Ebenso verhält es sich mit der Konzentrationsschwäche, von der über ein Drittel der Untersuchten berichteten. So scheint der Einsatz von neueren Medikamenten, bei denen kognitive Nebeneffekte nicht oder nur in geringem Maße auftreten, von Beginn an günstiger, um dem eventuellen Auftreten solcher Begleiterscheinungen entgegenzuwirken. Dies gilt besonders für Patienten, bei denen eine entsprechende Disposition vorliegt.

## 5 Zusammenfassung

Die Behandlung älterer Epilepsiepatienten wird in Zukunft aufgrund der demographischen Entwicklung eine immer größere Rolle spielen. Nach wie vor ist die Datenlage sowohl zu den Betroffenen selber als auch zur Verwendung von Antiepileptika neuerer Generation besonders innerhalb dieser Altersgruppe lückenhaft.

Das Ziel unserer Untersuchung war es, durch eine Betrachtung der über 65jährigen Patienten einen Überblick zu erhalten, ob deren Behandlung mit den modernen Antiepileptika sinnvoll ergänzt bzw. ersetzt werden kann. Die vorliegenden Daten bestätigen viele der aktuelleren Ergebnisse internationaler Studien, die wichtige Punkte der Behandlung älterer Patienten mit Epilepsie betreffen.

Es wurde deutlich, dass die Behandlung dieses rapide wachsenden Teils der Bevölkerung aus verschiedenen Gründen eine Herausforderung innerhalb der Epilepsiebehandlung darstellt, da die Voraussetzungen, welche der ältere Patient mitbringt, eine gewisse Vorsicht bei Dosisfestsetzung und Substanzauswahl bedingen. Diese Altersgruppe der Erkrankten ist wegen physiologischer im Rahmen des natürlichen Alterungsprozesses auftretender Veränderungen besonders empfänglich für Nebenwirkungen, nimmt häufiger eine Vielzahl von anderen Medikamenten ein und ist anfällig für auftretende Toxizität durch Medikamentenwechselwirkungen. Durch eine Ergänzung des Einsatzes bewährter Medikamente durch die Antikonvulsiva neuerer Generation haben sich die Möglichkeiten bei der medikamentösen Therapie der Epilepsie jedoch in positivem Maße erweitert.

Unsere Arbeit konnte eine bessere Chance auf Anfallsfreiheit unter Monotherapie im Vergleich zur Polytherapie zeigen. Bei den monotherapeutisch behandelten Patienten zeigte sich dabei ein Trend zugunsten moderner Antikonvulsiva. Bei polytherapeutisch Behandelten war diesbezüglich kein Vorteil zugunsten moderner oder klassischer Wirkstoffe zu erkennen. Hinsichtlich der beklagten Nebenwirkungen waren monotherapeutisch behandelte Patienten weniger betroffen als polytherapeutisch eingestellte Betroffene. In beiden Therapieformen (der Mono- und der Polytherapie) war LTG durch das geringste Nebenwirkungsauftreten ausgezeichnet.

Nach den Konsensuskonferenzen lautet die aktuelle Empfehlung, eine niedrig dosierte Monotherapie mit einem der neueren Antikonvulsiva wie LTG, TPM und GBP anzustreben. Sollte eine Polytherapie nötig sein, bleiben die Schemata aufgrund der vielfältigen Anforderungen durch Begleiterkrankungen und Komedikation bei dieser sensiblen Patientengruppe vielfältig, da sie auf jeden einzelnen Fall individuell abgestimmt werden müssen.

Werden diese Punkte berücksichtigt, hat eine erfolgreiche Behandlung der epileptischen Erkrankung im Alter eine gute Prognose.

Trotz dieses positiven Ausblicks besteht weiterhin Klärungsbedarf bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit neuerer Antikonvulsiva für den Einsatz bei älteren Patienten - besonders im Vergleich zu den klassischen Antikonvulsiva und untereinander. So sind weitere Vergleichsstudien innerhalb dieser Altersgruppe notwendig, um mit wissenschaftlich fundierten Ergebnissen eine größere Effizienz beim Einsatz der einzelnen Wirkstoffe und Therapieschemata zu erlangen.

## 6 Literaturverzeichnis

- (1) Aldenkamp AP, Baker G. A systematic review of the effects of lamotrigine on cognitive function and quality of life. *Epilepsy Behav.* 2001;2(2):85-91
- (2) Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, Messemer S; Pregabalin 1008-011 International Study Group. Pregabalin add-on treatment in a randomised, double blind, placebo controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia.* 2004;45(1):20-27
- (3) Baker GA, Jacoby A, Buck D, Brooks J, Potts P, Chadwick DW. The quality of life of older people with epilepsy: findings from a UK community study. *Seizure.* 2001;10(2):92-99
- (4) Beghi E, Gatti G, Tonini C, Ben-Menachem E, Chadwick DW, Nikanorova M, Gromov SA, Smitz PE, Specchio LM, Perucca E; BA Study Group. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res.* 2003;57(1):1-13
- (5) Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia.* 2000;41(9):1276-1283
- (6) Beran RG, Gibson RJ. Aggressive behaviour in intellectually challenged patients with epilepsy treated with lamotrigine. *Epilepsia.* 1998;39(3):280-282
- (7) Bergey GK. Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly. *Neurology.* 2004;63(10 Supp 4):40-48
- (8) Beydoun A, Sachdeo RC, Kutluay E, McCague K, D'Souza J. Sustained efficacy and long-term safety of oxcarbazepine: one open-label extension of a study in refractory partial epilepsy. *Epilepsia.* 2003;44(9):1160-1165

- (9) Beydoun A. Monotherapy trials with Gabapentin for partial epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 6:13-16; discussion 73-74
- (10) Boling W, Andermann F, Reutens D, Dubeau F, Caporicci L, Olivier A. Surgery for temporal lobe epilepsy in older patients. *J Neurosurg*. 2001;95(2):242-248
- (11) Bourgeois BFD aus Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A. Die Epilepsien - Grundlagen-Klinik-Behandlung. Stuttgart - New York. Schattauer 2004
- (12) Boylan LS, Fluit LA, Labovits DL, Jackson SG, Starner K, Devisky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2004;63(5):942-943
- (13) Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology*. 2002;58(8 Suppl):2-8
- (14) Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res*. 1999;37(1):81-87
- (15) Brodie MJ. Outcomes in newly diagnosed epilepsy in the elderly. Presented at the International Geriatric Symposium, Miami, Sept 2003
- (16) Brodie MJ, Wilson EA, Wesche DL, Alvey CW, Randinitis EJ, Pasvar EL, Hounslow NJ, Bron NJ, Gibson GL, Bockbrader HN. Pregablin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoine, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(9):1407-1413
- (17) Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2005;46(1):31-41

- (18) Bundeszentrale für politische Bildung. Dynamik der demographischen Alterung, Bevölkerungsschrumpfung und Zuwanderung in Deutschland. Politik und Zeitgeschichte (B 20/2003)
- (19) Burstein AH. Lamotrigine. *Pharmacotherapy*. 1995;15(2):129-143
- (20) Cascino GD, Sharbrough FW, Hirschorn KA. Surgery for focal epilepsy in the older patient. *Neurology*. 1991;41(9):1415-1417
- (21) Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, et al. Levetiracetam for partial seizures. Results of a double-blind, randomised clinical trial. *Neurology*. 2000;55:236-242
- (22) Cramer JA, Leppik IE, Rue KD, Edrich P, Kramer G. Tolerability of levetiracetam in elderly patients with CNS disorders. *Epilepsy Res*. 2003;56(2-3):135-145
- (23) Dasheiff RM, Kofke WA. Primarily generalised seizures are more effective than partial seizures in arousing patients from sleep. *Neurol Res*. 2003;25(1):63-67
- (24) Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs*. 1994;47(2):332-372
- (25) Dawling S, Crome P. Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. *Clin Pharmacokinet*. 1989;17(4):236-263
- (26) De la Court A, Breteler MM, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Prevalence of epilepsy in the elderly: a Rotterdam Study. *Epilepsia*. 1996;37(2):141-147
- (27) Deverajan S, Dursun SM. Aggression in dementia with lamotrigine treatment. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(7):1178
- (28) Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy Behav*. 2003;4 Suppl 4:2-10

- (29) Ferrendelli JA, French J, Leppik I, Morrell MF, Herbeuval A, Han J, Magnus L. Use of levetiracetam in a population of patients aged 65 years and older: a subset analysis of the KEEPER trial. *Epilepsy Behav.* 2003;4(6):702-709
- (30) French J, Edrich P, Cramer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res.* 2001;47(1-2):77-90
- (31) Fröscher W, Krämer G, Schmidt D, Stefan H, Brandl U, Siemes G. Empfehlungen zur medikamentösen Epilepsitherapie bei Jugendlichen und Erwachsenen. *Akt Neurol.* 2001;28:460-467
- (32) Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A (Hrsg.). *Die Epilepsien.* Stuttgart – New York: Schattauer 2004
- (33) Garrard J, Harms S, Hardie N, Eberly LE, Nitz N, Bland P, Gross C, Leppik IE. Antiepileptic drug use in nursing home admissions. *Ann Neurol.* 2003;54(1):75-85
- (34) Gaitatsis A, Carroll K, Majeed A, W Sander J. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia.* 2004;45(12):1613-1622
- (35) Gilmer WS. Anticonvulsants in the treatment of mood disorders: assessing current and future roles. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(10):1597-1608
- (36) Jain S, Bhatia M, Tripathi M, Srivastava A, Padma MV, Pandey RM. Seizures among families of Indian probands with different epileptic syndromes. *Acta Neurol Scand.* 2004; 110(1):27-38
- (37) Johnson MA, Krauss GL, Miller NR, Medura M, Paul SR. Visual function loss from vigabatrin. Effect of stopping the drug. *Neurology.* 2000;55(1):40-45
- (38) Kalita J, Vajpeyee A, Misra UK. Predictors of one-year seizure remission - a clinicoradiological and electroencephalographic study. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2005;45(3):161-166

- (39) Kellinghaus G, Loddenkemper T, Dinner DS, Lachhwani D, Luders HO. Non-epileptic seizures of the elderly. *J Neurol.* 2004;251(6):704-709
- (40) Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia.* 2002;43(11):1402-1409
- (41) Krämer G. Interaktionen. In: Fröscher W, Vassella F, Hufnagel A (Hrsg.). *Die Epilepsien.* Stuttgart - New York: Schattauer 2004; 602-614
- (42) Kutluay E, McCague K, D'Souza J, Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003;4(2):175-180
- (43) Kwan P, Brodie MF. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia.* 2004;45(9):1141-1149
- (44) La Roche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: clinical applications. *JAMA.* 2004;291(5):605-614
- (45) Leppik IE, Birnbaum A. Epilepsy in the elderly. *Semin Neurol.* 2002;22(3):309-320
- (46) Leppik IE, Biton V, Sander JW, Wieser HG. Levetiracetam and partial seizure subtypes: pooled data from three randomized, placebo-controlled trials. *Epilepsia.* 2003;44(12):1585-1587
- (47) Leppik IE. Epilepsy in the elderly. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2001;1(4):396-402
- (48) Leppik IE. Monotherapy and polypharmacy. *Neurology.* 2000;55(11 Suppl 3):25-29
- (49) Levy RH, Ragueneau-Majlessi I, Brodie MJ, Smith DF, Shah J, Pan WJ. Lack of clinically significant pharmacokinetic interactions between zonisamide and lamotrigine at steady state in patients with epilepsy. *The Drug Monit.* 2005;27(2):193-198



- (50) Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Time trends in incidence, mortality, and case-fatality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 2001;42(8):1031-1035
- (51) Loiseau J, Crespel A, Picot MG, Duche B, Ayrivie N, Jallon P, Loiseau P. Idiopathic generalised epilepsy of late onset. *Seizure*. 1998;7(6):485-487
- (52) Loiseau J, Loiseau P, Huyot M, Duche' B, Dartigues JF, Aublet B. Survey of seizure disorders in the French southwest I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1990;31(4):391-396
- (53) MacConnell H, Snyder PJ, Duffy JD, Weilburg J, Valeriano J, Brillman J, Cress K, Cavalier J. Neuropsychiatric side effects related to treatment with felbamate. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8(3):341-346
- (54) Macdonald KJ, Young LT. Newer antiepileptic drugs in bipolar disorder: rationale for use and role in therapy. *CNS drugs*. 2002;16:549-562
- (55) MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000;123:665-676
- (56) Meador KJ, Gilliam FG, Kanner AM, Pellock JM. Cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2001;2(4):307-308
- (57) Motamedi GK, Meador KJ: Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsy Behav*. 2004;5(4):435-439
- (58) Mumenthaler M, Mattle H. *Neurologie*. Stuttgart – New York: Thieme 2002
- (59) Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, Friis ML, Pellock JM, Corey LA. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav*. 2005;6(1):85-89.

- (60) Newmark ME, Dubinsky S. Zonisamide monotherapy in a multi-group clinic. *Seizure*. 2004;13(4):223-225
- (61) Peinemann A, Stefan H. Altersepilepsie. *Nervenarzt*. 1998;69(2):110-116
- (62) Perucca E. Pharmacologic advantages of antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*. 1997;38(Suppl 5):6-8
- (63) Polselli GM, Pennisi EM, Figa Talamanca L, Roberti R, Garelli FF, Bandinelli PL. Psychotic disorder after lamotrigine. *Ital J Neurol Sci*. 1998;19(2):124-125
- (64) Pryor FM, Ramsay RE, Rowan AJ. Epilepsy in older adults: update from the VPA Cooperative Study #428. *Epilepsia* 2002;43(S7):165-166
- (65) Pugh MJ, Cramer J, Knoebel J. Potentially inappropriate antiepileptic drugs for elderly patients with epilepsy. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(3):417-422
- (66) Ragueneau-Majlessi I, Levy RH, Brodie MJ, Smith D, Shah J, Grundy JS. Lack of pharmacokinetic interactions between steady-state zonisamide and valproic acid in patients with epilepsy. *Clin pharmacokinet*. 2005;44(5):517-523
- (67) Ramsay RE, Rowan AJ, Pryor FM. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology*. 2004;62(5 Suppl 2):24-29
- (68) Read CL, Stephen LJ, Stolarek IH, Paul A, Sills GJ, Brodie MJ. Cognitive effects of anticonvulsant monotherapy in elderly patients: a placebo-controlled study. *Seizure*. 1998;7(2):159-162
- (69) Ring HA, Crellin R, Kirker S, Reynolds EH. Vigabatrin and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:925-928
- (70) Rohkamm R. Taschenatlas Neurologie. Stuttgart – New York. Thieme 2003

- (71) Rowan AJ. Management of seizures in the elderly. *Pharmacotherapy*. 2000;20(8 Pt 2):178-184
- (72) Rowan AJ. Seizure. Fundamentals of drug management of epilepsy in the older patient. *Geriatrics*. 2002;57(9):33-37; quiz 38
- (73) Sachdeo R, Beydoun A, Schachter S, Vazquez B, Schaul N, Mesenbri P, Kramer L, D'Souza J. Oxcarbazepine (Trileptal) as monotherapy in patients with partial seizures. *Neurology*. 2001;57(5):864-871
- (74) Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR 3<sup>rd</sup>, Stellenberger MK. Randomised, controlled clinical trial of zonisamide adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2004;45(6):610-617
- (75) Schmidt D, Elger CE. *Praktische Epilepsiebehandlung – Praxisorientierte Diagnose und Differenzialdiagnose, rationale Therapiestrategien und handlungsorientierte Leitlinien*. Stuttgart: Thieme 2002
- (76) Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, et al. Multicenter double-blind, randomised, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*. 2000;41(9):1179-1186
- (77) Shorvon SD, van Rijckevorsel K. A new antiepileptic drug - Levetiracetam. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(4):426-428
- (78) Sirven JI, Malamut BL, O'Connor MJ, Sperling MR. Temporal lobectomy outcome in older versus younger adults. *Neurology*. 2000;54(11):2166-2170
- (79) Snel S, Jansen JA, Mengel HB, Richens A, Larsen S. The pharmacokinetics of tiagabine in healthy elderly volunteers and elderly patients with epilepsy. *J Clin Pharmacol*. 1997;37(11):1015-1020
- (80) Stephen LJ, Brodie MJ. Seizure freedom with more than one antiepileptic drug. *Seizure*. 2002;11(6):349-351

- (81) Stephen LJ. Drug treatment of epilepsy in elderly people: focus on valproic acid. *Drugs Aging*. 2003;20(2):141-152
- (82) Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001;42(3):357-362
- (83) Sung CY, Chu NS. Epileptic seizures in elderly people: aetiology and seizure type. *Age Aging*. 1990;19(1):25-30
- (84) Timmons S, Sweeney B, Hyland M, O'Mahony D, Tworney G. New onset seizures in the elderly: aetiology and prognosis. *Ir Med J*. 2002;95(2):47-49
- (85) Tomson T. Drug selection for the newly diagnosed patient: when is a new generation antiepileptic drug indicated? *J Neurol*. 2004;251(9):1043-1049
- (86) Trimble MR, Rusch N, Betts T, Crawford PM. Psychiatric symptoms after therapy with new antiepileptic drugs: psychopathological and seizure related variables. *Seizure*. 2000;9(4):249-254
- (87) Willmore LJ. The effect of age on pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1995;36 Suppl 5:14-21
- (88) Willmore LJ. Choice and use of newer anticonvulsant drugs in older patients. *Drugs Aging*. 2000;17(6):441-452
- (89) Wolf P u.a. (Hrsg.). *Praxisbuch Epilepsien– Diagnostik – Behandlung – Rehabilitation*-. Stuttgart: Kohlhammer 2003
- (90) Yatham LN, Kusumakar V, Calabrese JR, Rao R, Scarrow G, Krocker G. Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: a review of efficacy and summary of clinical recommendations. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(4):275-283

## 7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 7.1 Abbildungen

Abbildung 1: Provokationsfaktoren bei Anfallsereignissen

Abbildung 2: Tageszeitliche Abhängigkeit von Anfallsereignissen

Abbildung 3: Verteilung der Medikation

Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der Medikation

Abbildung 5: Nebenwirkungen bei Therapie

Abbildung 6: Aufschlüsselung der einzelnen Medikamente

Abbildung 7: Patienten mit Begleitmedikation

### 7.2 Tabellen

Tabelle 1: Geschlechtliche Verteilung der Patienten

Tabelle 2: Art der Behandlung

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichungen des Alters der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt und Untersuchung des zugehörigen Medianwerts

Tabelle 4: Wohnort der Patienten

Tabelle 5: Verteilung der ambulanten und stationären Behandlung

Tabelle 6: Häufigkeit der stationären Behandlungen

Tabelle 7: Übersicht über die behandelnden Ärzte

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen des Alters der Patienten bei Erstmanifestation der Erkrankung und Untersuchung des Medianwerts

Tabelle 9: Alter bei der Erstmanifestation der Erkrankung unter Berücksichtigung der einzelnen Lebensjahrzehnte

Tabelle 10: Alter bei der Erstmanifestation der Erkrankung unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Alters

Tabelle 11: Familiäre Belastung

Tabelle 12: Gründe der letzten Vorstellung

Tabelle 13: Verteilung der verschiedenen Syndrome der Patienten

Tabelle 14: Patienten mit symptomatischer Epilepsie

Tabelle 15: Monotherapie bei symptomatischer Epilepsie

- Tabelle 16: Polytherapie bei symptomatischer Epilepsie, Zweierkombinationen
- Tabelle 17: Polytherapie bei symptomatischer Epilepsie, Mehrfachkombinationen
- Tabelle 18: Ursachen einer symptomatischen Epilepsie
- Tabelle 19: Patienten mit Epilepsie unklarer Ätiologie
- Tabelle 20: Monotherapie bei Epilepsie unklarer Ätiologie
- Tabelle 21: Zweierkombinationen bei der Behandlung der Epilepsie unklarer Ätiologie
- Tabelle 22: Polytherapie bei Epilepsie unklarer Ätiologie, Mehrfachkombinationen
- Tabelle 23: Medikamentöse Behandlung der Patienten
- Tabelle 24: Verwendete Monotherapien
- Tabelle 25: Mehrfach verwendete Kombinationen
- Tabelle 26: Häufigkeit der Verwendung einzelner AED bei Polytherapie und Anfallsfreiheit
- Tabelle 27: Aufschlüsselung NW bei unterschiedlichen Therapieformen
- Tabelle 28: Unterschiedliche Nebenwirkungsprofile
- Tabelle 29: Aufschlüsselung NW bei Monotherapie nach Medikamenten
- Tabelle 30: Aufschlüsselung NW bei Polytherapie nach Medikamenten
- Tabelle 31: Epilepsiechirurgisch behandelte Patienten
- Tabelle 32: Physische Begleiterkrankungen
- Tabelle 33: Kognitive Begleiterkrankungen
- Tabelle 34: Neurologische und psychiatrische Begleiterkrankungen

## **8 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Christian Erich Elger für die Überlassung des Themas und seine immer sehr freundliche und fachlich hervorragende Betreuung während der Anfertigung der Doktorarbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Frau Oberärztin Dr. Randi von Wrede für ihre intensive Begleitung und Beratung während der Entstehung der Arbeit bedanken.